

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie

Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. med. Katja Becker

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Assoziation der Cortisolkonzentration im Haar mit der  
Entwicklung von Symptomen der  
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)  
im Vorschulalter**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Isabelle Ruhl  
aus Kassel

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 09.04.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. U. Pauli-Pott

1. Korreferent: Herr PD Dr. S. Böhm

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	2
1.1.2 Ätiologie.....	3
1.1.3 Diagnostik.....	5
1.1.4 Komorbiditäten .....	7
1.1.5 Therapie .....	9
1.2 Cortisol .....	9
1.2.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) ...	10
1.2.2 Haarcortisol .....	12
1.2.3 Validität von Haarcortisol in Bezug zu anderen Gewinnungsmethoden von Cortisol .....	15
<b>2 Bedeutung von Cortisol als Biomarker der ADHS .....</b>	<b>18</b>
2.1 Cortisol und ADHS-Symptome bei Schulkindern und Jugendlichen.....	20
2.2 Cortisol und ADHS-Symptome bei Kindergarten- und Vorschulkindern .....	22
2.3 Symptomdomänen: Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit.....	28
2.4 Komorbiditäten .....	31
2.5 Geschlecht .....	35
2.5.1 Geschlechtsunterschiede im Zusammenhang zwischen Cortisol und ADHS/Externalisierungssymptomen bei Schulkindern und Jugendlichen .....	36
2.5.2 Geschlechtsunterschiede im Zusammenhang zwischen Cortisol und ADHS/Externalisierungssymptomen bei Kindergarten- und Vorschulkindern ..	37
<b>3 Fragestellung.....</b>	<b>39</b>
3.1 Hypothesen .....	40
<b>4 Methode.....</b>	<b>41</b>

4.1 Stichprobenbeschreibung.....	41
4.2 Untersuchungsdurchführung .....	45
4.3 Variablen .....	45
4.3.1 ADHS-Symptomatik des Kindes.....	45
4.3.2 Haarcortisol .....	46
4.3.3 Intelligenzlevel für Einschluss bzw. Ausschluss .....	51
4.3.4 Oppositionelle Symptomatik als Kontrollvariable .....	51
4.3.5 Ängstliche und depressive Symptomatik als Kontrollvariable .....	51
4.3.6 Weitere Kontrollvariablen .....	51
4.4 Statistische Auswertungsverfahren .....	52
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>54</b>
5.1 Zusammenhänge der Cortisolkonzentration im Haar und der ADHS-Symptome mit den Kontrollvariablen.....	54
5.2 Prüfung der Hypothese (a) .....	56
5.3 Prüfung der Hypothese (b) .....	57
5.4 Prüfung der Hypothese (c) – Unaufmerksamkeits-Symptome.....	59
5.5 Prüfung der Hypothese (c) – Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome.....	62
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>65</b>
6.1 Stabilität der Cortisolkonzentration im Haar zwischen vier und fünf Jahren.....	65
6.2 Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung von ADHS-Symptomen zwischen dem Alter von vier und fünf Jahren .....	66
6.3 Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung der Symptomdomänen, d.h. der Hyperaktivität und Impulsivität und der Unaufmerksamkeit .....	72
6.3.1 Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung der Unaufmerksamkeits-Symptome .....	72
6.3.2 Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung der Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome .....	75
6.4 Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge der Studie .....	77

6.5 Ausblick auf die Zukunft .....	78
<b>7 Zusammenfassung und Abstract.....</b>	<b>80</b>
7.1 Zusammenfassung .....	80
7.2 Abstract .....	81
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>96</b>
Publikationen im Rahmen der Dissertation .....	96
Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	97
Danksagung .....	98

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1:</i> Regulation des hypothalamisch-hypophysären Systems durch negative Rückkopplung (in Anlehnung an: Rassow, Hauser, Netzker & Deutzmann, 2012, S. 580).....	12
<i>Abbildung 2:</i> Möglichkeiten der Inkorporation von Cortisol ins Haar und die retrospektive Darstellung der Langzeit-Cortisolsekretion (in Anlehnung an: Stalder & Kirschbaum, 2012, S. 1020). ....	13
<i>Abbildung 3:</i> Stabilität der Haarcortisolkonzentrationen im Alter von vier und fünf Jahren. ....	57

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Gegenüberstellung einiger Eigenschaften von verschiedenen Erhebungsmethoden bei der Cortisolmessung (nach Russell et al., 2012). ....	15
<i>Tabelle 2:</i> Zusammenstellung von Studien zum Zusammenhang zwischen Cortisolparametern und ADHS bzw. Externalisierungssymptomen. ....	25
<i>Tabelle 3:</i> Beschreibung der Personendaten bei der ersten Untersuchung im Alter von vier Jahren. ....	42
<i>Tabelle 4:</i> Übersicht über die Symptomskalen bei der ersten Untersuchung im Alter von vier Jahren. ....	42
<i>Tabelle 5:</i> Übersicht der vorliegenden Haarcortisolproben bei den Erhebungen im Alter von vier Jahren (n=125) und fünf Jahren (n=120). ....	44
<i>Tabelle 6:</i> Korrelationen der Haarcortisolkonzentrationen im Alter von vier und fünf Jahren mit der Haarwaschfrequenz, dem Geschlecht und dem BMI im Alter von vier und fünf Jahren. ....	50
<i>Tabelle 7:</i> Korrelationen der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und der ADHS-Symptome, Unaufmerksamkeits-Symptome, sowie Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome im Alter von vier und fünf Jahren mit den Kontrollvariablen. ....	54
<i>Tabelle 8:</i> Korrelationen der ADHS-Symptome, Unaufmerksamkeits-Symptome, sowie Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome im Alter von vier Jahren mit den entsprechenden Symptomen im Alter von fünf Jahren. ....	55
<i>Tabelle 9:</i> Bivariate Korrelationen der Kontrollvariablen mit Prädiktor- und Kriteriumsvariablen der Regressionsgleichung zu Hypothese (b). ....	58
<i>Tabelle 10:</i> Multiple Regressionsanalyse zu ADHS-Symptomen im Alter von fünf Jahren und Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren mit einbezogenen Kontrollvariablen. ....	58
<i>Tabelle 11:</i> Bivariate Korrelationen der Kontrollvariablen mit Prädiktor- und Kriteriumsvariablen der Regressionsgleichung zu Hypothese (c) – Unaufmerksamkeits-Symptome. ....	60
<i>Tabelle 12:</i> Multiple Regressionsanalyse zu Unaufmerksamkeits-Symptomen im Alter von fünf Jahren und Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren mit einbezogenen Kontrollvariablen. ....	61



<i>Tabelle 13:</i> Bivariate Korrelationen der Kontrollvariablen mit Prädiktor- und Kriteriumsvariablen der Regressionsgleichung zu Hypothese (c) – Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome. ....	62
<i>Tabelle 14:</i> Multiple Regressionsanalyse zu Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen im Alter von fünf Jahren und Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren mit einbezogenen Kontrollvariablen. ....	63

# 1 Einleitung

Zunächst wird auf das Krankheitsbild der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung eingegangen und anschließend sollen Grundlagen zu Cortisol erläutert werden.

## 1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist eine psychiatrische Erkrankung, die durch die Kernsymptomatik von Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen definiert wird (Banaschewski & Döpfner, 2014). Sie persistiert häufig bis in das Erwachsenenalter (Thapar & Cooper, 2016). Im deutschsprachigen Raum ist auch der Begriff der Hyperkinetischen Störungen geläufig. Hyperkinetische Kinder sind oft in ihren exekutiven Funktionen, darunter sind höhere kognitive Funktionen inklusive Inhibitionskontrolle und Arbeitsgedächtnis zu verstehen, beeinträchtigt und es kommt vermehrt zur verzögerten Entwicklung von sprachlichen und motorischen Funktionen (Dilling, Mombour & Schmidt, 2011; Tarver, Daley & Sayal, 2014). Die Betroffenen weisen häufig schwache Intelligenzleistungen auf, was sich bereits im Vorschulalter zeigt (DuPaul, McGoey, Eckert & VanBrakle, 2001) und sich über das Jugendalter hinaus erstreckt (Frazier, Youngstrom, Glutting & Watkins, 2007). Defizite in exekutiven Funktionen können sich in Vergesslichkeit und Schwierigkeiten bei der Planung von Alltagsaktivitäten zeigen. In Bezug auf Erwachsene verhalten sich ADHS-Kinder oft distanzlos und bei anderen Kindern sind sie unter anderem aufgrund ihrer mangelnden Emotionskontrolle und geringen Frustrationstoleranz häufig unbeliebt, was zu einer Isolierung Erkrankter führen kann. Komplikationen der Erkrankung können in dissozialem Verhalten und einem erniedrigten Selbstwertgefühl resultieren. Aufgrund ihrer Impulsivität und Unachtsamkeit neigen hyperkinetische Kinder außerdem zu Unfällen und erhalten oft Bestrafungen, obwohl sie meist nicht vorsätzlich gegen Regeln verstoßen (Dilling et al., 2011; Tarver et al., 2014).

### 1.1.1 Epidemiologie

Bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung gibt es unterschiedliche Daten. Dies liegt wahrscheinlich auch am verwendeten Klassifikationssystem, worauf im Kapitel „Diagnostik“ eingegangen werden soll. In bundesweiten Studien wurde eine Prävalenz der ADHS im Alter von sieben bis 17 Jahren von fünf Prozent bei der Klassifikation nach DSM-IV angegeben und für die Hyperkinetischen Störungen nach ICD-10 eine Prävalenz von einem Prozent (Döpfner, Breuer, Wille, Erhart & Ravens-Sieberer, 2008). Biederman und Faraone (2005) nannten eine weltweite Prävalenz von acht bis zwölf Prozent bei Kindern, während in einer Metaanalyse von Polanczyk und Rohde (2007) für Kinder und Jugendliche eine Prävalenz von etwa 5,29% und für Erwachsene von etwa 4,4% angeführt wurde. In einer neueren Metaanalyse mit 175 eingeschlossenen Studien ging man von einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 7,2% aus (Thomas, Sanders, Doust, Beller & Glasziou, 2015). Hier wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DSM-Versionen DSM-III, DSM-III-R und DSM-IV gefunden (Thomas et al., 2015). Einer 2015 erschienenen Metaanalyse mit 41 eingeschlossenen Studien aus 27 Ländern war eine weltweite Prävalenz von etwa 3,4% bei Kindern und Jugendlichen zu entnehmen (Polanczyk, Salum, Sugaya, Caye & Rohde, 2015).

Aus einer Metaanalyse von Polanczyk, Willcutt, Salum, Kieling und Rohde (2014) ging hervor, dass in den letzten drei Jahrzehnten kein Anstieg der ADHS-Prävalenz bei Kindern beobachtet werden konnte, wenn standardisierte Diagnosekriterien befolgt wurden. Die Variabilität wurde größtenteils durch unterschiedliche Methoden der Studien erklärt. Auch die geografische Lage zeigte in dieser Metaanalyse keinen Zusammenhang mit Schwankungen in der Prävalenz (Polanczyk et al., 2014).

Die Daten der KiGGS-Studie (Kinder- und Jugendgesundheitssurvey) vom Robert Koch-Institut lieferten eine bundesweite umfassende Datengrundlage. Insgesamt wurden Informationen von 14.836 Mädchen und Jungen im Alter von drei bis 17 Jahren erhoben. 4,8% wiesen eine ADHS-Diagnose auf. Bezüglich der Geschlechtsverteilung konnte beobachtet werden, dass Jungen mit 7,9%

circa viermal häufiger betroffen waren als Mädchen mit 1,8%. Es wurde angemerkt, dass die ADHS bei Mädchen möglicherweise unterdiagnostiziert sein könnte, da diese vorwiegend unter Unaufmerksamkeit litten und diese Symptomatik nicht so auffällig sei wie die Hyperaktivität bei Jungen (Robert Koch-Institut [RKI] & Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung [BZgA], 2008).

In den verschiedenen Altersgruppen konnten ebenfalls unterschiedliche Prävalenzen beobachtet werden: Im Alter von drei bis sechs Jahren lag bei 1,5% der Kinder eine ADHS-Diagnose vor. Bei den sieben- bis zehn-Jährigen hatten bereits 5,3% eine ADHS-Diagnose und im Alter von elf bis 13 sogar 7,1%. Mit 14 bis 17 Jahren wurde bei 5,6% eine ADHS-Diagnose gestellt (RKI & BZgA, 2008). Laut Kordon und Kahl (2004) blieb bei 30 bis 50 Prozent der Betroffenen die ADHS im Erwachsenenalter bestehen, was sich vorwiegend durch Aufmerksamkeitsstörungen zeigte.

Der KiGGS-Studie war auch zu entnehmen, dass die Prävalenz der ADHS bei Kindern mit einem niedrigen Sozialstatus höher (6,5%) zu sein schien als bei Kindern mit einem mittleren (5,0%) oder höheren (3,2%) Sozialstatus (RKI & BZgA, 2008).

### 1.1.2 Ätiologie

Bei der Entstehung von ADHS-Symptomen sind genetische und nicht genetische Faktoren beteiligt, deren Effekte voneinander abhängig sind (Thapar, Cooper, Eyre & Langley, 2013). Aus Familienstudien, Zwillingsstudien und Adoptionsstudien ging hervor, dass genetische Faktoren in der Entstehung der ADHS eine große Rolle spielen. Am deutlichsten wurde dieser Aspekt laut Faraone et al. (2005) in 20 untersuchten Zwillingsstudien beobachtet, wo die Heritabilität auf etwa 76% geschätzt wurde. Auch in einer Metaanalyse von Burt (2009) bestätigte sich der große genetische Einfluss bei der Entstehung der ADHS, während Umwelteinflüsse eine geringere Rolle spielten. Für die sieben folgenden Gene wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der ADHS gefunden: Dopamin-D4-Rezeptor-Gen (DRD4), Dopamin-D5-Rezeptor-Gen (DRD5), Dopamin-Transporter-Gen (DAT), Dopamin-Beta-Hydroxylase-Gen (DBH), Serotonin-Transporter-Gen (5-HTT), Serotonin-HTR1B-Rezeptor-

Gen (HTR1B) und Synaptosomal-assoziiertes Protein 25 (SNAP-25) (Faraone et al., 2005). Gizer, Ficks und Waldman (2009) fanden in einer Metaanalyse ebenfalls signifikante Zusammenhänge der ADHS mit den folgenden Kandidatengenen: DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B und SNAP25. Sharma und Couture (2014) betonten, dass die reduzierte Funktionalität des dopaminergen Systems bei der ADHS als essenziell betrachtet wird und sich dies auch in den medikamentösen Therapieansätzen widerspiegelt.

Neurobiologisch wurde ein reduziertes Volumen von grauer und weißer Hirnsubstanz beobachtet, was zu reduzierten Gehirnfunktionen (Defizite von Kognition und Aufmerksamkeit und in der Planung der Motorik, der Geschwindigkeit der Antwortverarbeitung und anderen Verhaltensmerkmalen) bei der ADHS führe (Cortese, 2012; Sharma & Couture, 2014). Der präfrontale Kortex, die Basalganglien und das Cerebellum wurden als primäre Regionen eingeschätzt, die Defizite bei ADHS-Patienten aufwiesen. Diese Regionen sind untereinander über ein Netzwerk von Neuronen verbunden und steuern gemeinsam Aufmerksamkeit, Denken, Emotionen, Verhalten und Handlungen. Bei ADHS-Patienten zeigten sich geringere Volumina und eine reduzierte Aktivität des präfrontalen Kortex, Nucleus caudatus und Cerebellum (Arnsten & Pliszka, 2011; Sharma & Couture, 2014).

Der Einfluss von einzelnen Umweltfaktoren auf die Entstehung der ADHS ist weniger klar bewiesen als der genetische Einfluss. Rauchen während der Schwangerschaft gilt als Risikofaktor für die Entstehung der ADHS (Langley, Rice, van den Bree & Thapar, 2005). Ein geringes Geburtsgewicht steht auch in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die ADHS (Tarver et al., 2014). Kinder, die vor der 26. Schwangerschaftswoche geboren wurden, zeigten ein vierfach höheres Risiko für die Entwicklung der ADHS, besonders die vom unaufmerksamen Subtyp (Johnson et al., 2010). Ein Ernährungsmangel von z.B. Zink, Magnesium, Eisen und Fettsäuren steht auch als Risikofaktor in der Diskussion (Tarver et al., 2014; Thapar & Cooper, 2016), dies könne nach derzeitigem Stand der Forschung allerdings nicht als ursächlicher Faktor der ADHS angesehen werden (Thapar et al., 2013). Als weitere Risikofaktoren sind mütterlicher Stress, Alkohol, Medikamente (z.B. Paracetamol) und Substanzmissbrauch in der Schwangerschaft zu erwähnen, sowie Umweltgifte

wie Blei, organophosphathaltige Pestizide und polychlorierte Biphenyle, besonders wenn diese in utero bzw. in der frühen Kindheit einwirken (Thapar et al., 2013). Harold et al. (2013) konnten signifikante Zusammenhänge zwischen der Feindseligkeit von Adoptivmüttern gegenüber dem Kind und der ADHS bei Kindern beobachten, sowie zwischen den ADHS-Symptomen der großziehenden Adoptivmütter und den ADHS-Symptomen der Kinder. Da alle Kinder in dieser Studie nicht mit ihrer erziehenden Mutter verwandt waren, konnten die festgestellten Zusammenhänge laut Harold et al. (2013) nicht auf gemeinsame genetische Einflüsse zurückgeführt werden.

Thapar et al. (2013) fassten in ihrem Review zusammen, dass es keinen einzelnen Risikofaktor gibt, der die Entstehung der ADHS erklärt, sondern, dass viele verschiedene Risikofaktoren alle zum gleichen klinischen Erscheinungsbild führen können. Bezüglich der folgenden Risikofaktoren für die ADHS besteht in der Forschung ein hoher Konsens: Vorliegen eines ebenfalls an der ADHS erkrankten Verwandten ersten Grades, von großen, seltenen Kopienzahlvariationen („copy number variation“/„CNVs“), von Kandidatengenvarianten, von früher Vernachlässigung oder Misshandlung („early adversity“), der Exposition von Blei vor und nach der Geburt und eines geringen Geburtsgewichtes bzw. Frühgeburtlichkeit. Vorhandene Risikofaktoren müssen allerdings nicht notwendigerweise ursächlich für die ADHS sein (Thapar et al., 2013).

### 1.1.3 Diagnostik

Die ADHS kann nach verschiedenen Klassifikationssystemen diagnostiziert werden. Im deutschsprachigen Raum findet man die klinisch-diagnostischen Leitlinien zu den Hyperkinetischen Störungen in der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen in Kapitel V der ICD-10 („International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision“) (Dilling et al., 2011). Es wird zwischen einer Einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0), einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (F90.1), Sonstigen Hyperkinetischen Störungen (F90.8) und einer Hyperkinetischen Störung, die nicht näher bezeichnet wird (F90.9), unterschieden. Die ICD-10 weist auf den frühen Beginn (meist innerhalb der

ersten fünf Lebensjahre), die Defizite bei der ausdauernden Beschäftigung mit kognitiven Aufgaben, das Verlangen Tätigkeiten vor deren Vollendung zu wechseln und die überhöhte und desorganisiert wirkende Aktivität hin. Für eine Diagnosestellung müssen über mindestens sechs Monate mindestens sechs Symptome aus dem Bereich der Unaufmerksamkeit, mindestens drei Symptome aus dem Bereich der Überaktivität und mindestens ein Symptom aus dem impulsiven Bereich bestehen. Diese Symptome müssen vor dem siebten Lebensjahr aufgetreten sein und mit dem Entwicklungsstand des Kindes unvereinbar oder in unangemessenem Ausmaße vorhanden sein (Dilling et al., 2011; Thapar & Cooper, 2016). Die Diagnosekriterien für eine Hyperkinetische Störung nach ICD-10 setzen im Vergleich zu den Diagnosekriterien für eine ADHS-Diagnose nach DSM-IV einen höheren Schweregrad voraus, sodass die Prävalenz der Störung in der gleichen Population nach der ICD-10-Klassifikation geringer ausfällt als bei einer ADHS-Diagnose nach DSM-IV (Ford, Goodman & Meltzer, 2003; Thapar & Cooper, 2016).

Bei einer ADHS-Diagnose nach DSM-V („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition“) der American Psychiatric Association muss die Symptomatik vor dem zwölften Lebensjahr beginnen und über die letzten sechs Monate anhalten. Es liegen 18 Kernsymptome vor, die in die beiden Bereiche Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität unterteilt sind. Die Kernsymptome sind denen aus der ICD-10 sehr ähnlich. Bis zum 16. Lebensjahr müssen mindestens sechs Symptome aus mindestens einem Symptombereich vorliegen, ab dem 17. Lebensjahr sind mindestens fünf Symptome für eine Diagnosestellung ausreichend. Des Weiteren werden drei Symptomdomänen („presentations“) (in DSM-IV: „Subtypen“) unterschieden: überwiegend unaufmerksames, überwiegend hyperaktiv-impulsives und kombiniertes Erscheinungsbild (American Psychiatric Association, 2000, American Psychiatric Association, 2013; Banaschewski & Döpfner, 2014; Thapar & Cooper, 2016).

Sowohl bei einer Klassifikation nach ICD-10 als auch nach DSM-V (bzw. früher DSM-IV) müssen die Symptome in mehr als einer Situation vorliegen, also z.B. sowohl in der Schule als auch zu Hause, und die Betroffenen müssen in ihren

intellektuellen, sozialen und beruflichen Fähigkeiten eingeschränkt sein (American Psychiatric Association, 2000, American Psychiatric Association, 2013; Dilling et al., 2011; Thapar & Cooper, 2016).

Abschließend ist wichtig zu erwähnen, dass nach der derzeitigen Studienlage die ADHS-Symptomatik in der Bevölkerung dimensional verteilt ist und somit nicht als „echte“ Kategorie aufzufassen ist. Die ADHS repräsentiert demnach den oberen, behandlungsbedürftigen Bereich eines Kontinuums (Coghill & Sonuga-Barke, 2012).

### 1.1.4 Komorbiditäten

Die ADHS geht mit einer großen Anzahl anderer Entwicklungsstörungen einher. Hohe Komorbiditäten zeigen sich bei Verhaltensstörungen, wie der Störung mit Oppositionellem Trotzverhalten und der Störung des Sozialverhaltens (Jensen & Steinhausen, 2015; Tarver et al., 2014). Die Klassifikation dieser Verhaltensstörungen kann nach ICD-10 oder DSM-V erfolgen. Nach ICD-10 wird die Störung des Sozialverhaltens (F91) unterteilt in eine auf den familiären Rahmen beschränkte Störung des Sozialverhaltens (F91.0), eine Störung des Sozialverhaltens bei fehlenden sozialen Bindungen (F91.1), eine Störung des Sozialverhaltens bei vorhandenen sozialen Bindungen (F91.2), eine Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten (F91.3), sonstige Störungen des Sozialverhaltens (F91.8) und eine nicht näher bezeichnete Störung des Sozialverhaltens (F91.9) (Dilling et al., 2011). Für die Diagnosestellung müssen folgende Leitsymptome in einem überdurchschnittlich hohem Maß und in nicht altersentsprechenden Normen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten bestehen: ungewöhnlich häufige und schwere Wutausbrüche, häufiges Auftreten von Ungehorsam, Streit und wohl überlegtem Ärger anderer, körperliche Grausamkeit gegenüber anderen Menschen und Tierquälerei, häufiges Lügen, absichtliche Zerstörung des Eigentums anderer, sowie Waffengebrauch, Zündeln, Stehlen, Einbruch, Weglaufen von zu Hause und häufiges Schule schwänzen (Dilling et al., 2011). Nach DSM-5 kann die Diagnose einer Störung des Sozialverhaltens vergeben werden, wenn mindestens drei von 15 Symptomen in den letzten zwölf Monaten auftraten, wobei ein Verhalten in den letzten sechs Monaten beobachtet sein



musste (American Psychiatric Association, 2013; Falkai & Wittchen, 2015). Die Symptomkriterien unterscheiden sich nur geringfügig von denen nach ICD-10, weswegen diese hier nicht nochmals aufgezählt werden. Ein entscheidender Unterschied ist allerdings, dass nach DSM-5 eine separate Diagnose für aufsässiges, oppositionelles Verhalten gestellt werden kann. Es handelt sich um die Störung mit Oppositionellem Trotzverhalten (American Psychiatric Association, 2013; Falkai & Wittchen, 2015). Nach ICD-10 ist dieses Verhalten in der Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten (F91.3) enthalten (Dilling et al., 2011). Diese Verhaltensstörung kommt hiernach bei jüngeren Kindern vor und ist durch die Leitsymptome Ungehorsam und Aufsässigkeit geprägt. Dissoziales und aggressives Verhalten, sowie Delinquenz sollten nicht vorhanden sein (Dilling et al., 2011). Für die Diagnosestellung müssen die allgemeinen Kriterien für F91.- erfüllt sein und die Symptome über mindestens sechs Monate bestehen (Dilling et al., 2011). Die Störung des Sozialverhaltens stellt einen Risikofaktor für eine schlechtere Prognose und größere neurokognitive Einschränkungen bei ADHS-Kindern dar (Langley et al., 2010).

Die ADHS geht ebenfalls mit einer hohen Komorbidität von Angststörungen (z.B. isolierten Angststörungen/Phobien, generalisierten Angststörungen und Panikstörungen) und Störungen, die die Stimmung betreffen (z.B. Depressionen, Dysthymia und Bipolaren Störungen) einher (Tarver et al., 2014). Auch ein gemeinsames Auftreten von Störungen im Lernverhalten und der Motorik (z.B. Lese-Rechtschreib-Schwäche oder koordinative Entwicklungsstörung), intellektuelle Einschränkungen, Sprachentwicklungsstörungen, Tic-Störungen (z.B. Tourette-Syndrom) und Autismus konnte bei ADHS beobachtet werden (Ahuja, Martin, Langley & Thapar, 2013; Jensen & Steinhausen, 2015; Lichtenstein, Carlström, Råstam, Gillberg & Anckarsäter, 2010; Tarver et al., 2014; Thapar & Cooper, 2016). Außerdem besteht ebenfalls ein Zusammenhang mit späteren Problemen in Bezug auf einen Substanzmissbrauch (Tarver et al., 2014).

### 1.1.5 Therapie

Nach derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen kann die ADHS nicht geheilt werden, es gibt allerdings medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen, die der symptomatischen Behandlung dienen (Tarver et al., 2014). Nach den Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence [NICE] (2008) bewirkt die medikamentöse Therapie eine kurzzeitige Symptomverbesserung und ist fester Bestandteil des multimodalen Therapiekonzeptes bei Schulkindern mit moderaten bis schweren Einschränkungen. Das am häufigsten verschriebene Medikament bei der ADHS ist das zu den Psychostimulanzien gehörende Methylphenidat (Buitelaar & Medori, 2010). Es blockiert die Wiederaufnahme von Dopamin in das präsynaptische Neuron und bewirkt einen Anstieg der extrazellulären Dopamin-Konzentration (Tarver et al., 2014). Der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin ist ein Medikament der zweiten Wahl und wirkt durch einen Anstieg des Noradrenalin-Levels im extrazellulären Raum (Tarver et al., 2014; Thapar & Cooper, 2016). Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen aufgrund einer medikamentösen Behandlung sind Appetitverlust und Schlafstörungen (Tarver et al., 2014). Es sollten regelmäßige Kontrollen von Körpergröße, -gewicht, Blutdruck und Puls erfolgen (Thapar & Cooper, 2016). Bei Vorschulkindern sollten aufgrund vieler Nebenwirkungen (z.B. einem reduzierten Wachstum) keine Medikamente eingesetzt werden (Swanson et al., 2006). Bezüglich nicht-medikamentöser Behandlungsoptionen können z.B. Elternt raining, optimierte Klassenraumstrukturen und die kognitive Verhaltenstherapie, inklusive Training sozialer Fähigkeiten, Problemlösestrategien und der Umgang mit Ärger, genannt werden (Tarver et al., 2014; Thapar & Cooper, 2016). Auch Ernährungsinterventionen, wie eine Ergänzung von freien Fettsäuren oder einer Beschränkung von Lebensmittelfarbe, könnten einen vielversprechenden Ansatz für zukünftige nicht-medikamentöse Behandlungsmaßnahmen der ADHS darstellen (Sonuga-Barke et al., 2013; Tarver et al., 2014).

### 1.2 Cortisol

Das Steroidhormon Cortisol ist ein Glucocorticoid und wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Glucocorticoide sind allgemein auch

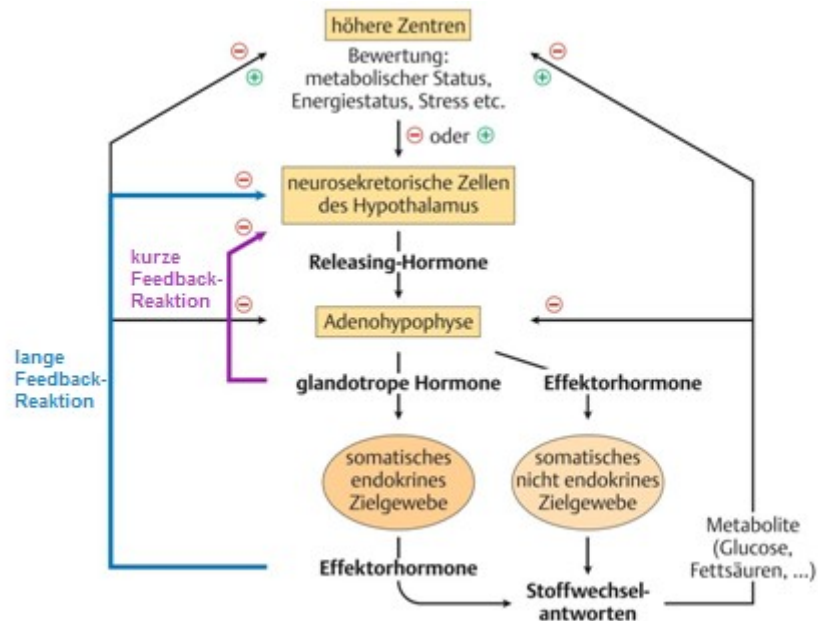
als „Stresshormone“ bekannt und Cortisol stellt deren wichtigsten Vertreter dar. Die Bildung erfolgt aus Cholesterol über die Zwischenstufen Pregnenolon und Progesteron. Nach der Synthese erfolgen die Freisetzung von Cortisol durch Exocytose ins Blut und der Transport im Blut durch das Protein Transcortin (CBG; „Corticosteroid binding globulin“). Die Biosynthese wird durch das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) aus der Hypothalamus-Hypophysen-Achse gesteuert, worauf in Kapitel 1.2.1 genauer eingegangen werden soll. Außerdem untersteht die Cortisol-Synthese einem circadianen Rhythmus, der seine höchste Aktivität am frühen Morgen zeigt. Cortisol ist der inaktive Hormonmetabolit von Cortisol. Bezüglich der Wirkungen von Cortisol ist hervorzuheben, dass Cortisol bedeutend bei der Anpassung des Körpers an Stress und Extremsituationen (z.B. Hungerperioden) ist. Es hat allerdings auch noch viele weitere Aufgaben wie die Förderung der Freisetzung von Fettsäuren (Lipolyse), des Abbaus von Proteinen zu Aminosäuren (Proteolyse), des Umbaus der Aminosäuren zu Kohlenhydraten (Gluconeogenese) und des Aufbaus von Glycogen. Pharmakologisch wird die immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkung von Cortisol in höheren Dosen genutzt, allerdings sind Nebenwirkungen, wie z.B. der Knochenabbau, zu beachten. Außerdem zeigt Cortisol eine blutdrucksteigernde Wirkung, in geringen Dosen eine Erhöhung der Aufmerksamkeit und Lernbereitschaft, jedoch in hohen Dosen das Auftreten von Dysphorie, Depression und Lernschwierigkeiten (Koolman & Röhm, 2009; Rassow, Hauser, Netzker & Deutzmann, 2008).

### 1.2.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse)

Stress aktiviert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (engl.: hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis), was zu einer Freisetzung von Glucocorticoiden aus der Nebennierenrinde führt. Glucocorticoid-Rezeptoren, die durch Cortisol, Corticosteron und andere Glucocorticoide aktiviert werden, sind in fast jeder Zelle des Körpers vorhanden und regulieren die Genexpression, den Stoffwechsel und die Immunantwort. Cortisol und andere Glucocorticoide können allerdings auch an den Mineralocorticoid-Rezeptor binden (Lupien, McEwen, Gunnar & Heim, 2009). Wenn der Hypothalamus Informationen aus übergeordneten Hirnzentren (z.B. Kortex, limbisches System und Thalamus) empfängt, werden neurosekretorische Zellen

bzw. Neurone in der medialen parvozellulären Region des Nucleus paraventricularis aktiviert, die unter anderem Releasing-Hormone wie CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon/Corticoliberin) freisetzen (Lupien et al., 2009; Rassow et al., 2008; Scassellati, Bonvicini, Faraone & Gennarelli, 2012). Anschließend werden diese in den Kapillaren der Eminentia mediana (Neurohämalregion des oberen Infundibulums) in ein zweites Kapillarbett im Hypophysenvorderlappen (HVL) ausgeschüttet. Der hypothalamohypophysäre Pfortaderkreislauf ist somit geschlossen und die Releasing-Hormone kommen in einer hohen Konzentration an den Epithelzellen der Adenohypophyse an. Hier bewirkt CRH die Freisetzung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) aus basophilen und chromophoben Zellen. ACTH gehört zu den glandotropen Hormonen, die auf endokrine Drüsen wie die Nebennierenrinde wirken (Trepel, 2012). Es entsteht aus dem Vorläuferprotein Proopiomelanocortin (POMC) und bewirkt hauptsächlich die Ausschüttung von Glucocorticoiden wie Cortisol in der Nebennierenrinde (Rassow et al., 2008).

Die Regulierung der HHN-Achse (siehe Abbildung 1) erfolgt durch einen negativen Feedback-Mechanismus. Zum einen bewirken die glandotropen Hormone (hier: ACTH) eine Hemmung der neurosekretorischen Zellen des Hypothalamus und somit die Freisetzung von CRH, zum anderen hemmen Glucocorticoide die Sekretion der entsprechenden Hormone sowohl aus dem Hypothalamus als auch aus der Hypophyse. Durch diese negative Rückkopplung wird ein stabiles System aufrecht erhalten und eine angemessene Hormonkonzentration gewährleistet. Die Anpassung des „Sollwertes“ der Hormonkonzentration an unterschiedliche physiologische Erfordernisse (z.B. bei Stress) erfolgt durch Signale höherer Hirnzentren, die u.a. ausgeschüttet werden, wenn die Effektorhormone (z.B. Glucocorticoide) die Blut-Hirn-Schranke überwinden (Rassow et al., 2008).

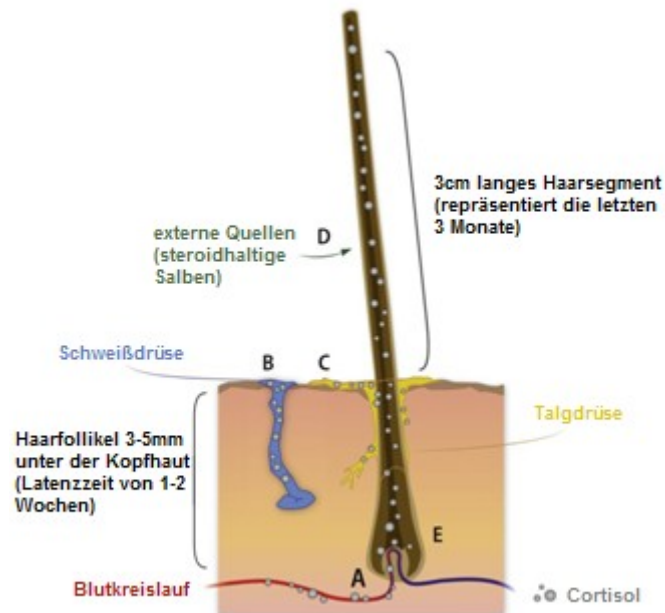


*Abbildung 1:* Regulation des hypothalamisch-hypophysären Systems durch negative Rückkopplung (in Anlehnung an: Rassow, Hauser, Netzker & Deutzmann, 2012, S. 580).

### 1.2.2 Haarcortisol

Übliche Methoden um Cortisolkonzentrationen zu messen, sind die Entnahme von Serum, Speichel und Urin. Diese Methoden sind gut geeignet, um die aktuelle Konzentration bzw. bei Urin die 24-Stunden-Konzentration von Cortisol zu messen (Herane Vives et al., 2015; Stalder & Kirschbaum, 2012). Um Konzentrationen über einen längeren Zeitraum zu messen (also das chronische Cortisollevel), kann man entweder sehr viele Proben zu vielen unterschiedlichen Zeitpunkten entnehmen (Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid & Hellhammer, 2003), was sich in größeren Feldstudien als sehr arbeitsaufwändig gestaltet, oder die Cortisolkonzentration in Haaren bestimmen (Herane Vives et al., 2015; Stalder & Kirschbaum, 2012). Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft ist nicht genau geklärt wie Cortisol ins Kopfhaar gelangt. Es gibt vermutlich mehrere Wege (siehe Abbildung 2). Zum einen erfolgt die Inkorporation von Cortisol ins Haar wahrscheinlich über die aktive und passive Diffusion aus dem Blut (der Haarfollikel ist an das Gefäßsystem angeschlossen), zum anderen kann auch die Diffusion aus Schweißdrüsen, Talgdrüsen und äußeren Quellen (z.B. steroidhaltigen Salben) vorhanden sein (Gow, Thomson, Rieder, van Uum & Koren, 2010; Lee, Kim & Choi, 2015;

Meyer & Novak, 2012; Pragst & Balikova, 2006; Stalder & Kirschbaum, 2012). Des Weiteren kann der Haarfollikel selbst kleine Mengen von Cortisol produzieren und zur Inkorporation beitragen (Ito et al., 2005).



*Abbildung 2:* Möglichkeiten der Inkorporation von Cortisol ins Haar und die retrospektive Darstellung der Langzeit-Cortisolsekretion (in Anlehnung an: Stalder & Kirschbaum, 2012, S. 1020).

Das Sammeln von Haarproben bietet vielfältige Vorteile (siehe Tabelle 1, wo eine Gegenüberstellung von einigen Eigenschaften mit anderen Methoden erfolgt). Das Haar kann Substanzen über eine Zeitspanne von Monaten bis Jahren speichern und liefert dadurch retrospektive Informationen (Pragst & Balikova, 2006). Es genügt außerdem eine geringe Menge (10mg) an Haaren für die Analyse und die Entnahmetechnik ist nicht-invasiv (Gow et al., 2010; Stalder & Kirschbaum, 2012). Zudem können die Haarproben über einen längeren Zeitraum bei Raumtemperatur gelagert werden (Webb et al., 2010), was einen Vorteil bei größeren Feldstudien bietet. Hinzu kommt, dass situationsbedingte Störgrößen die Haarcortisolkonzentration nicht beeinflussen sollten, da das Haar ein retrospektives Zeitfenster repräsentiert (Gow et al., 2010; Stalder & Kirschbaum, 2012). Haarcortisol kann somit als ein gültiger Index des systemischen Langzeit-Cortisollevels angesehen werden und scheint nur marginal durch die Produktion von lokalem Cortisol (aus dem Haarfollikel selbst) beeinflusst zu werden (Stalder & Kirschbaum, 2012). Des Weiteren ist

eine durchschnittliche Haarwachstumsrate von etwa einem Zentimeter pro Monat allgemein anerkannt, obwohl es individuelle Unterschiede aufgrund von Ethnizität, Geschlecht und Alter gibt (Wennig, 2000). Das Haar selbst wird von Haarfollikeln produziert, die im epidermalen Epithel etwa drei bis vier Millimeter unter der Hautoberfläche liegen (Harkey, 1993). Man kann davon ausgehen, dass das Haar bereits ein bis zwei Wochen gewachsen ist, bis es an der Hautoberfläche des Kopfes zu sehen ist und dass ein drei Zentimeter langes Haarsegment (vom Haarschaft aus gemessen) die letzten drei Monate repräsentiert (siehe Abbildung 2) (Stalder & Kirschbaum, 2012). Im Allgemeinen herrscht große Übereinstimmung darüber, dass die ersten fünf bis sechs Zentimeter vom Haarschaft ausgehend die Aktivität der HHN-Achse korrekt widerspiegeln und Auswaschungseffekte erst ab über sechs Zentimetern eine Rolle spielen (Russell, Koren, Rieder & van Uum, 2012). Da die Wachstumsraten bei unterschiedlichen Regionen des Kopfes ebenfalls unterschiedlich sind, wird dazu geraten die Haarproben am hinteren Scheitelpunkt („posterior vertex“) zu entnehmen, weil hier die größte Einheitlichkeit gefunden wurde (Pragst & Balikova, 2006; Sauvé, Koren, Walsh, Tokmakejian & van Uum, 2007). Ein weiterer Vorteil bei der Messung von Haarcortisol ist die Tatsache, dass es durch tageszeitliche Schwankungen nicht oder nur sehr gering beeinflusst wird (Grass et al., 2015). Des Weiteren wird bei wiederholten Messungen von Haarcortisol eine hohe intraindividuelle Stabilität beschrieben (Stalder, Steudte, Miller et al., 2012), die höher zu sein scheint als bei vorherigen Erhebungsmethoden von Cortisol (Stalder & Kirschbaum, 2012). Außerdem werden die Ergebnisse von Cortisol im Haar im Vergleich zu Speichel durch die Störgröße Tabak (z.B. bei Rauchern) nicht verfälscht (Dettenborn, Tietze, Kirschbaum & Stalder, 2012). Zusammenfassend können die zahlreichen Vorteile wie die nicht-invasive Methode, die standardisierte Probenentnahme und die Einsetzbarkeit als retrospektiver Biomarker der Cortisolausschüttung hervorgehoben werden (Staufenbiel, Penninx, Spijker, Elzinga & van Rossum, 2013). Haarcortisol könnte somit auch laut eines Reviews von Lee et al. (2015) zur retrospektiven Messung von chronischem Stress dienen, obwohl in einer Studie von Heinze, Lin, Reniers und Wood (2016) bei 58 jungen Erwachsenen keine Korrelation von subjektivem Stressempfinden und der Haarcortisolkonzentration gefunden wurde. Allerdings

wiesen junge Menschen mit psychischen Problemen hier ein erhöhtes Haarcortisol auf.

*Tabelle 1:* Gegenüberstellung einiger Eigenschaften von verschiedenen Erhebungsmethoden bei der Cortisolmessung (nach Russell et al., 2012).

Eigenschaft	Serum	Speichel	Urin	Haar
Invasivität der Sammelmethode	Hoch	Gering	Mittel	Gering
Beeinflussung des Cortisollevels durch Sammlung?	Möglich	Möglich	Möglich	Nein
Aufbewahrung	Kühlen und Gefrieren	Kühlen oder Gefrieren	Kühlen oder Gefrieren	Raumtemp., über Jahre stabil
Repräsentierte Zeitspanne	Einpunktmaß	Einpunktmaß	12-24h	Monate bis Jahre
Beeinflussung durch Veränderung von CBG?	Ja; gesamtes Cortisol wird gemessen	Nein; nur freies Cortisol wird gemessen	Nein; nur freies Cortisol wird gemessen	Nein; nur freies Cortisol wird gemessen
Klinisch relevante Referenzbereiche bekannt?	Ja	Ja	Ja	Nein
<i>Legende:</i> CBG: Corticosteroid binding globulin (Transcortin) Raumtemp.: Raumtemperatur				

### 1.2.3 Validität von Haarcortisol in Bezug zu anderen Gewinnungsmethoden von Cortisol

Auf starken Schmerz oder Stress zeigte sich im menschlichen Haar ein ähnlicher Anstieg der Cortisolkonzentration wie er auch bei der Cortisolausschüttung aus der Nebenniere beobachtet werden konnte (Sharpley, McFarlane & Slominski, 2012). Herane Vives et al. (2015) fanden in einem Review mit 26 eingeschlossenen Studien ebenfalls Anstiege des Haarcortisols bei belastenden Lebensereignissen (Stressoren). Hier wurde auch darauf hingewiesen, dass das Sammeln einer Haarprobe eine gültige Methode sei, um die Cortisolsynthese über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Die Validität



dieser Methode ist durch Tiermodelle und Untersuchungen mit gesunden Individuen belegt worden, in denen sich eine Assoziation der Cortisolkonzentration einer einzelnen Haarprobe mit einer Vielzahl von Proben, die eine andere Methode (z.B. Serum, Speichel und Urin) angewendet hatten, zeigte (Herane Vives et al., 2015). Dieser Zusammenhang schien umso enger zu sein, je größer die Anzahl der gesammelten Proben war (Stalder & Kirschbaum, 2012). Bei Xie et al. (2011) korrelierte das Cortisollevel von drei Speichelproben, die über einen Zeitraum von einer Woche gemessen wurden, mit der Haarcortisolkonzentration. Auch aus zwei weiteren Studien an Stichproben von Bauarbeitern (van Holland, Frings-Dresen & Sluiter, 2012) und Schwangeren (D'Anna-Hernandez, Ross, Natvig & Laudenslager, 2011) ging hervor, dass die Cortisolkonzentration im Haar mit der im Speichel in Verbindung steht. Eine Beobachtung von Sauvé et al. (2007) ergab eine signifikante Korrelation der Cortisolkonzentration in einem 24-Stunden-Urin mit der im Haar, allerdings im Gegensatz dazu keine Assoziation von der Cortisolkonzentration im Haar mit einer Speichelprobe oder einer Serumprobe, die zu einem einzigen Zeitpunkt erhoben wurde. Die Erklärung für diese Ergebnisse könnte sein, dass die Konzentration im Urin eher einen Zeitraum (ähnlich wie bei der Messung im Haar) repräsentiert, während Speichel und Serum das Cortisollevel nur zu einem einzelnen Zeitpunkt wiedergeben (Russell et al., 2012).

In der ersten, kürzlich erschienen Metaanalyse von Stalder et al. (2017), in die 66 unabhängige Studien mit einer Stichprobenzahl von  $n=10.289$  eingingen, konnte bestätigt werden, dass ein positiver Zusammenhang von Haarcortisolkonzentrationen und Kurzzeitmessungen in Speichelcortisol besteht. Ebenfalls konnte hier auch ein Rückgang (um etwa 29 Prozent) von der Haarcortisolkonzentration vom ersten zum zweiten proximalen Drei-Zentimeter-Segment beobachtet werden. Bezüglich chronischem Stress ging aus der Metaanalyse hervor, dass Gruppen, die vor der Datenerhebung Stress ausgesetzt waren, ein um 22 Prozent erhöhtes Haarcortisol aufwiesen und bei während der Datenerhebung anhaltendem chronischen Stress sogar ein Anstieg um 43 Prozent im Haarcortisol beobachtet werden konnte. Als chronische Stressoren wurden hier unter anderem Arbeitslosigkeit, Belastung durch die Pflege Angehöriger oder Naturkatastrophen eingeordnet (Stalder et

al., 2017). In dieser Metaanalyse wurde auf Studien verwiesen, die Cortisol regelmäßig über einen größeren Zeitraum in Speichel und Urin sammelten. Short et al. (2016) untersuchten bei 17 gesunden Erwachsenen über einen Zeitraum von 30 Tagen drei Mal täglich die Speichelcortisolkonzentration und konnten dadurch einen engeren Zusammenhang zur Haarcortisolkonzentration finden als in früheren Studien. Bei van Ockenburg et al. (2016) konnte bei zehn Gesunden eine geringe bis moderate Assoziation von der Cortisolkonzentration im Haar und der Cortisolkonzentration im 24-Stunden-Urin, der über 63 Tage gemessen wurde, beobachtet werden.

Abschließend kann festgehalten werden, wie unter anderem aus verschiedenen Reviews und einer Metaanalyse hervorgeht, dass die Haarcortisolkonzentration eine gültige Methode zur Erfassung der Langzeitausschüttung von Cortisol darstellt: Die Haarcortisolkonzentration korrelierte mit anderen Methoden zur Messung der Cortisolausschüttung und erwies sich unter längerfristiger Stressbelastung als erhöht.

## **2 Bedeutung von Cortisol als Biomarker der ADHS**

Für die im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführte Literaturrecherche dienten die Metaanalysen von Scassellati et al. (2012) und Alink et al. (2008) als Grundlage. Der Recherchezeitraum umfasste im Allgemeinen Veröffentlichungen vom Jahr 2008 bis zum November 2016, wobei drei Studien aus den Jahren 2002 (Kariyawasam, Zaw & Handley, 2002; Smider et al., 2002) und 2003 (Luby et al., 2003) aufgrund ihrer thematischen Relevanz zusätzlich hinzugezogen wurden. Suchbegriffe in der Datenbank Pubmed waren „ADHD“, „externalizing behavior“, „externalizing problems“ in Kombination mit „cortisol“ und „cortisol AND preschool“. Tabelle 2 liefert einen Überblick über die in der Dissertation einbezogenen Studien. In der Tabelle sind Autoren und Veröffentlichungsjahr genannt, sowie die Erhebungsarten für ADHS bzw. Externalisierungssymptome und Cortisol. Außerdem sind Informationen bezüglich der untersuchten Stichprobe und des Zusammenhangs zwischen ADHS/Externalisierungssymptomen und Cortisol angegeben.

Es wurde bereits in Kapitel 1.2.2 erläutert, dass Haarcortisol als retrospektiver Biomarker der Cortisolausschüttung dienen könnte (Staufenbiel et al., 2013). In einem Review von Scassellati et al. (2012) mit 22 eingeschlossenen Studien, die sich auf die HHN-Achse bezogen, wurde der Bedeutung von Cortisol als Biomarker in Bezug auf die ADHS nachgegangen. Eine Metaanalyse mit acht eingeschlossenen Studien ergab hieraus, dass eine erniedrigte Basalcortisolkonzentration im Speichel ein möglicher Biomarker für die ADHS sein könnte (Scassellati et al., 2012). Im Gegensatz hierzu steht, dass man bei der Untersuchung von der Cortisolkonzentration im Urin bei ADHS-Patienten und Gesunden keinen signifikanten Unterschied finden konnte (Kruesi, Schmidt, Donnelly, Hibbs & Hamburger, 1989). Auch die Beobachtungen von Cortisol in Plasma lieferten keine eindeutigen Ergebnisse in Bezug auf die ADHS: Einerseits wurden erniedrigte Cortisollevel im Plasma mit der ADHS in Verbindung gebracht (Ma, Chen, Chen, Liu & Wang, 2011), andererseits fand sich kein Unterschied zwischen Patienten mit ADHS und Gesunden bei Ferguson, Pappas, Trites, Peters und Taub (1981). Die aufgezählten Studien von Kruesi et al. (1989), Ma et al. (2011) und Ferguson et al. (1981) wurden aus der Metaanalyse von Scassellati et al. (2012) ausgeschlossen, da es nur sehr

wenige Studien zur Cortisolerhebung in Urin und Blutplasma gab. Allerdings sprach wiederum für die essentielle Bedeutung von Cortisol bei ADHS-Patienten, dass bei der Behandlung mit Stimulanzien (z.B. Methylphenidat) das zirkulierende Cortisol anstieg und sich die Basalkonzentration normalisierte (Kariyawasam et al., 2002; Scassellati et al., 2012). Scassellati et al. (2012) zogen in Betracht, dass ein verringertes Cortisollevel bei ADHS-Patienten eine Beeinträchtigung in der Regulation der Stressantwort aufzeigen könnte. Eine verminderte Reaktivität der HHN-Achse bei der ADHS könnte hiernach entweder in einer erhöhten Schwelle um Stressoren zu identifizieren oder in einer herabgesetzten Sensitivität der HHN-Achse selbst begründet sein (Scassellati et al., 2012). In einem Review von Corominas et al. (2012), in dem 21 Studien Berücksichtigung fanden, wurde trotz einiger Ausnahmen ein Konsens darüber gefunden, dass ADHS-Kinder ein verringertes Basalcortisol aufwiesen, was im Allgemeinen mit den Ergebnissen von Scassellati et al. (2012) übereinstimmte. Aus einem Review von Fairchild (2012) ging hervor, dass die Basalcortisolsekretion in nicht-komorbiden Formen der ADHS nicht verändert sei. Vielmehr seien geringe gegenüber hohen Basalcortisolwerten auf komorbide Symptome einer Störung des Sozialverhaltens gegenüber Angststörungen und Depression zurückzuführen. In früheren Studien sei zwar ein reduziertes oder fehlreguliertes Basalcortisol bei der ADHS gefunden worden, aber größere und methodisch bessere Studien hätten keine Abnormalitäten in der Basalcortisolsekretion belegt. Bezüglich der Stressreaktivität hätten manche Studien eine normale und andere eine abgestumpfte Cortisolantwort bei nicht-komorbider ADHS gezeigt (Fairchild, 2012).

Im Folgenden werden die Ergebnisse nach dem Lebensalter gegliedert dargestellt, da die Befundlage je nach Altersgruppe sehr unterschiedlich ausfallen kann. Zuerst wird in Kapitel 2.1 auf den Zusammenhang von ADHS-Symptomen und Cortisol im Schul- und Jugendalter eingegangen und anschließend wird dieser Zusammenhang in Kapitel 2.2 im Vorschul- und Kindergartenalter untersucht.

## **2.1 Cortisol und ADHS-Symptome bei Schulkindern und Jugendlichen**

Im folgenden Kapitel wird der Zusammenhang von ADHS-Symptomen und Cortisol bei Schulkindern und Jugendlichen aufgezeigt. Isaksson, Nilsson, Nyberg, Hogmark und Lindblad (2012) untersuchten 201 sechs bis 17-jährige Kinder mit ADHS und 221 Kontrollen. In der ADHS-Gruppe wurde ein geringerer Cortisolspiegel im Speichel beim Aufwachen, 30 Minuten nach dem Aufwachen und vor dem Zubettgehen registriert. Auch nach der Kontrolle von oppositionellem Trotzverhalten und der Störung des Sozialverhaltens blieben die geringeren Cortisollevel am Morgen bei der ADHS bestehen. Als man die Stichprobe in drei Altersgruppen unterteilte, zeigte sich erst ab einem Alter von über zehn Jahren ein geringerer Cortisolspiegel bei den Kindern mit ADHS. Isaksson et al. (2012) lieferten verschiedene mögliche Erklärungsansätze: Zum einen könnte der Grund für diese Ergebnisse eine verschobene Kurve des Cortisol-Tagesprofils bei der ADHS sein, allerdings passte hierzu nicht der erniedrigte Spiegel am Abend. Zum anderen könnte die Ursache in einer genetischen Beeinflussung begründet sein oder es könnte ein Zusammenhang zwischen frühen psychosozialen Mangelbedingungen („early adversity“) und der ADHS existieren, wodurch die HHN-Achse anders programmiert worden sein könnte (Isaksson et al., 2012). In einer anderen Studie von Isaksson, Nilsson und Lindblad (2013) mit einer fast identischen Stichprobe wurde allerdings beobachtet, dass die Aktivität der HHN-Achse nicht durch frühe psychosoziale Mangelbedingungen beeinflusst wurde und somit nicht die Begründung für ein erniedrigtes Cortisol sein konnte, obwohl eine höhere Rate psychosozialer Risiken in der ADHS-Gruppe beobachtet werden konnte. Bei Salis, Bernard, Black, Dougherty und Klein (2016) fand sich bei Schulkindern keine signifikante Beziehung zwischen dem Cortisol-Tagesprofil und Externalisierungsproblemen (wie Hyperkinetische Störung oder Störung des Sozialverhaltens) im Alter von sechs oder neun Jahren. Aus dieser Längsschnittstudie mit 283 Kindern ging weiter hervor, dass eine flachere Cortisolabnahme im Speichel über den Tag im Alter von sechs Jahren einen größeren Anstieg von Externalisierungsproblemen zwischen dem sechsten und neunten Lebensjahr vorhersagte. Außerdem zeigten sich Cortisol und Externalisierungsverhalten zwischen sechs und neun Jahren stabil (Salis et al., 2016). In einer Metaanalyse von Alink et al. (2008) wurde unter anderem der Zusammenhang von Externalisierungsproblemen und

Basalcortisol untersucht. Es fanden insgesamt 82 Studien Berücksichtigung, die in drei Altersgruppen unterteilt wurden (Vorschulkinder im Alter von zwei bis fünf, Schulkinder im Alter von fünf bis zwölf und Jugendliche im Alter von zwölf bis 19). Es zeigte sich eine kleine, aber signifikante Verbindung von Externalisierungssymptomen und der Basalcortisolkonzentration. Bei Schulkindern mit Externalisierungssymptomen konnte eine erniedrigte Basalcortisolkonzentration beobachtet werden, während bei Jugendlichen kein Zusammenhang gefunden wurde (Alink et al., 2008).

Teilweise wurde im Schulalter und Jugendalter allerdings auch eine erhöhte Cortisolkonzentration bei der ADHS bzw. bei Externalisierungsstörungen gefunden oder es konnte kein Zusammenhang beobachtet werden: In einer Beobachtung von 111 9-Jährigen wurde von Isaksson, Högberg, Valladares und Lindblad (2016) die Assoziation von Externalisierungssymptomen und einem erhöhten Cortisol im Speichel am Morgen aufgedeckt. Als mögliche Erklärung zogen die Autoren der Studie das relativ geringe Alter der Stichprobe in Betracht, da sich die HHN-Achse dort anders verhalten könnte. In einer Längsschnittstudie von Palma, Natale und Calil (2015) mit 38 sechs bis 14-Jährigen ADHS-Kindern und 38 Kontrollen wurde ein Stresstest durchgeführt. In der ersten Erhebungswelle konnte in der ADHS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhtes Speichelcortisollevel beobachtet werden. In der zweiten Erhebungswelle (37 zehn bis 18-Jährige ADHS-Patienten und 22 gesunde Kontrollen) zeigten sich nach dem Stresstest bei beiden Gruppen jedoch ähnliche Cortisolkonzentrationen im Speichel. Bei Betrachtung des Längsschnitts war in der ADHS-Gruppe das Cortisollevel beim Follow-up geringer als beim ersten Messzeitpunkt. In der Kontrollgruppe war zu beiden Zeitpunkten kein Unterschied zu beobachten. Des Weiteren waren im Follow-up bei 75 Prozent der ADHS-Kinder persistierende Symptome und die Entwicklung von Komorbiditäten zu beobachten (Palma et al., 2015). Beim Stresstest ergab sich in einer weiteren Studie von Palma, Fernandes, Muszkat und Calil (2012) eine höhere Cortisolkonzentration im Speichel nach 20 und 40 Minuten bei Kindern mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe. In diese Studie wurden 38 ADHS-Kinder im Alter von sechs bis 17 und 38 Kontrollen einbezogen. Palma et al. (2012) lieferten als mögliche Erklärung für das erhöhte Cortisollevel, dass

das Fehlen von Komorbiditäten dafür verantwortlich sein könnte, denn alle ADHS-Kinder wiesen beim Erhebungszeitpunkt keine Komorbiditäten auf.

Palma et al. (2012) untersuchten in dieser Studie auch die Basalcortisolkonzentration. Es fand sich hier allerdings kein Unterschied zwischen Kindern mit ADHS und der Kontrollgruppe. Pesonen et al. (2011) konnten in einer Studie mit 272 Achtjährigen ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen ADHS-Symptomen und dem Cortisol-Tagesprofil im Speichel belegen. Auch Imeraj et al. (2012) beobachteten keinen Unterschied in der Cortisolantwort beim Aufwachen im Speichel von 33 untersuchten Fällen mit der ADHS und 33 Kontrollen im Alter von sechs bis zwölf Jahren. Bei Alink et al. (2008) wurde abgesehen vom bereits erwähnten Basalcortisol auch die Assoziation der Cortisolreaktivität mit Externalisierungsproblemen untersucht. Bezüglich der Reaktivität konnte in dieser Metaanalyse kein Zusammenhang mit Externalisierungsproblemen aufgedeckt werden.

### **2.2 Cortisol und ADHS-Symptome bei Kindergarten- und Vorschulkindern**

Im nächsten Abschnitt werden die Ergebnisse der Studien vorgestellt, die sich mit dem Vorschulalter befassen haben. In der Metaanalyse von Alink et al. (2008) wurden Vorschulkinder im Alter von zwei bis fünf Jahren untersucht. Hier konnte ein erhöhtes Basalcortisol bei Kindern mit vermehrten Externalisierungsproblemen beobachtet werden. Alink et al. (2008) stellten die Theorie auf, dass Stress in der frühen Kindheit zu einem höheren Basalcortisollevel und später durch ein Herunterregulieren der HPA-Achse zu einem erniedrigten Basalcortisol führen würde, was sich dann allerdings erst ab dem Schulalter zeige.

Bei einer Untersuchung von Bernard, Zwerling und Dozier (2015) von 94 Kindern im Alter von vier bis sechseinhalb Jahren ergab sich, dass ein familiärer Kontakt zum Jugendamt („child protective services“) und Armut mit einem geringeren Abfall der Tagesprofil-Kurve des Speichelcortisols assoziiert waren. Die geringere Abnahme des Cortisols war wiederum mit höheren Externalisierungsproblemen verbunden.

Teilweise ließ sich in Studien mit Vorschulkindern kein signifikanter Zusammenhang von Cortisol und Externalisierungsproblemen nachweisen. So

fanden Saridjan et al. (2014) bei einer Untersuchung im Alter von eineinhalb Jahren keine Assoziation von Speichelcortisol und Problemverhalten. Auch in einer längsschnittlichen Untersuchung von 322 Kindern im Alter von eineinhalb und drei Jahren konnte von Saridjan et al. (2014) keine Verbindung von Speichelcortisol und Externalisierungsproblemen erkannt werden. In einer Studie von Hill-Soderlund et al. (2015) (179 Kinder, ein bis drei Jahre alt) ergab sich ebenfalls keine Assoziation von Externalisierungssymptomen im Alter von drei Jahren und dem Entwicklungsverlauf der Parameter der HHN-Aktivität. Das Cortisol wurde in dieser Studie im Speichel gemessen. Ebenso konnte bei der Betrachtung von Pérez-Edgar, Schmidt, Henderson, Schulkin und Fox (2008) von 83 Vierjährigen kein Zusammenhang von Externalisierungssymptomen und morgendlichem Speichelcortisol aufgedeckt werden. Bei Spinrad et al. (2009) zeigte sich kein Zusammenhang von im Speichel gemessener Cortisolreaktivität und kindlicher Fehlanpassung, allerdings ergab sich eine positive Korrelation von der Cortisolreaktivität und der kindlichen Selbstregulation. Es wurden hier 84 Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von viereinhalb Jahren untersucht. In der Studie wurde darauf hingewiesen, dass die fehlenden Zusammenhänge mit den Cortisolwerten auf die Erhebungsmethode zurückzuführen sein könnten, da kein methodisch einwandfrei erhobener Wert für das Basalcortisol vorlag (Spinrad et al., 2009). In einer Studie von Luby et al. (2003), in der 117 Kinder im Alter von drei bis sechs Jahren untersucht wurden, wurde die Cortisolantwort auf Stress bei Depression beobachtet. Es wurden eine Kontrollgruppe mit Kindern mit ADHS oder oppositionellem Trotzverhalten und eine gesunde Kontrollgruppe gebildet. Beim Vergleich dieser beiden Gruppen konnte im Speichel ebenfalls kein Unterschied bei der Stressantwort gefunden werden. Beide Kontrollgruppen wiesen eine geringere Cortisolreaktivität auf als die Gruppe der depressiven Kinder (Luby et al., 2003).

In der Zusammenschau der Studien aller Altersgruppen der Kindheit und Jugend kann hier gesagt werden, dass sich trotz unterschiedlicher Ergebnisse eine verringerte Basalcortisolkonzentration als Biomarker der ADHS erwies, wie bereits in einer Metaanalyse von Scassellati et al. (2012) ermittelt wurde. Generell erscheint die Befundlage im Vorschulalter allerdings noch unklarer als



im Schulalter und es liegen auch weniger Studien vor, die sich mit dem Vorschulalter befassen haben. Da auch den Symptomdomänen, den Komorbiditäten und dem Geschlecht ein Einfluss auf den Zusammenhang zugeschrieben wird und diese für die uneinheitlichen Befunde ebenfalls verantwortlich sein könnten, soll dies in weiteren Unterkapiteln genauer dargestellt werden.

**Tabelle 2:** Zusammenstellung von Studien zum Zusammenhang zwischen Cortisolparametern und ADHS bzw. Externalisierungssymptomen.

Autoren, Jahr der Veröffentlichung	Stichprobe n; Alter in Jahren (m, range); % Jungen	Messung der ADHS/ES	Messung des Cortisols	Ergebnisse: ADHS/ES mit Cortisolmessungen
Isaksson et al., 2016	111; (8,6J., 9-9J.); 45%	ES: CBCL/6-18	TP: Speichel	Signifikanter Zusammenhang von ES mit erhöhtem Cortisol morgens.
Northover et al., 2016	202: 95=ADHS, 107=ADHS+SSV/OTV; (13,95J., 10-17J.); 100%	ADHS: DAWBA	BC: Speichel, CR: Speichel	Kein Unterschied im BC bei ADHS und ADHS+SSV/OTV. ADHS-Symptomschwere sagt verringertes BC voraus.
Salis et al., 2016	283; (LS: t0: 6,1J., 6-8J.; t1: 9,3J., 8-11J.); n.a.%	ES: CBCL/6-18	TP: Speichel	Kein signifikanter Zusammenhang von TP und ES im Alter von 6 oder 9 Jahren. LS: Flachere Cortisolabnahme mit 6 sagt größeren Anstieg in ES zwischen 6 und 9 voraus. Stabilität von Cortisol und ES zwischen 6 und 9.
Bernard et al., 2015	94; (4,9J., 4-7J.); 54%	ES: CBCL/1,5-5	TP: Speichel	Eine geringere Abnahme des Cortisols im TP ist mit höheren ES verbunden.
Hill-Soderlund et al., 2015	179; (LS: t0: 1J, n.a.; t1: 1,5J., n.a.; t2: 2J., n.a.; t3: 2,5J., n.a.; t4: 3J., n.a.); 51%	ES: ASEBA	BC: Speichel	Kein Zusammenhang von ES im Alter von 3 und Entwicklungsverlauf des BC. Kein Zusammenhang, dass BC die Beziehung zwischen Armut und späteren ES beeinflusst.
Palma et al., 2015	LS: t0:76: 38=ADHS, 38=gesund (8,8J., 6-14J.); 82%; t1:59: 37=ADHS, 22=gesund (12,4J., 10-18J.); 76%	ADHS: SNAP-IV	CR: Speichel	Bei t0 in der ADHS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte CR. Bei t1 in beiden Gruppen ähnliche CR. LS: CR in der ADHS-Gruppe bei t1 geringer als bei t0. In Kontrollgruppe kein Unterschied in CR bei t0 und t1.
Saridjan et al., 2014	322; (TP:1,2J.,1-1,5J.), (ES: t0:1,5J., n.a.; t1:3J., n.a.); 58%	ES: CBCL/1,5-5 (erhoben mit 1,5J. und 3J.)	TP: Speichel (erhoben mit 1,2J.)	Kein querschnittlicher Zusammenhang von TP und ES mit 1,5 Jahren. LS: Kein Zusammenhang von Cortisol und ES.

## 2 Bedeutung von Cortisol als Biomarker

Isaksson et al., 2013	418: 197=ADHS, 221=gesund (11,9J., 6-17J.); 57%	ADHS: SNAP-IV	TP: Speichel	ADHS-Gruppe zeigt geringere Cortisollevel am Morgen als gesunde Kontrollgruppe.
Imeraj et al., 2012	66: 22=ADHS+OTV, 11=ADHS, 33=gesund (8,9J., 6-12J.); 79%	ADHS:DISC-IV und CBCL	TP: Speichel	Kein Unterschied im TP bei ADHS, ADHS+OTV und Kontrollen.
Isaksson et al., 2012	422: 201=ADHS, 221=gesund (11,9J., 6-17J.); 58%	ADHS: SNAP-IV	TP: Speichel	ADHS-Kinder zeigen geringere Cortisolspiegel am Morgen als Gesunde.
Palma et al., 2012	76: 38=ADHS, 38=gesund (8,8J., 6-17J.); 82%	ADHS: SNAP-IV und CBCL	BC: Speichel, CR: Speichel	Kein signifikanter Unterschied bei BC in beiden Gruppen. ADHS-Gruppe zeigt signifikant höhere CR als Kontrollen.
Pesonen et al., 2011	272;(8,2J., 8-8J.); 53%	ADHS: DuPaul ADHD Rating Scale IV und CBCL	TP: Speichel, CR: Speichel	Kein signifikanter Zusammenhang von ADHS-Symptomen und TP.
Stadler et al., 2011	36: 20=OTV+ADHS, 10=SSV+ADHS, 6=ADHS; 15=CU+, 21=CU- (10,8J., 8-14J.); 100%	ADHS: DSM-IV (klinische Diagnose)	CR: Speichel	Probanden mit hohen „CU-traits“ zeigen geringere CR.
Poustka et al., 2010	245; (14,9J., 15-15J.); 48%	ES:CBCL und YSR	BC: Plasma	ES zeigen signifikant negative Korrelationen mit Cortisollevel im Plasma.
Hastings et al., 2009	170; (8,3J., 6-11J.); 100%	ADHS: DISC-IV	BC: Speichel, CR: Speichel	ADHS+Angst höhere CR, ADHS+OTV/SSV geringere CR, ADHS und ADHS+OTV/SSV+Angst mittlere Gruppe.
Spinrad et al., 2009	84 (4,5J., n.a.); 51%	ES: CBCL und ITSEA	CR: Speichel	CR zeigt keinen Zusammenhang mit kindlichen Emotionen und Fehlanpassung, aber mit Bericht der Mutter bzgl. Regulation.
Marsman et al., 2008	1768; (11,1J., 10-12J.); 49%	ES: CBCL und YSR	TP: Speichel	Zusammenhang von ES mit höheren abendlichen Cortisolleveln.
Pérez-Edgar et al., 2008	83 (n.a., 4-4J.); 49%	ES: CBCL	EMP: Speichel	Kein Zusammenhang von ES und morgendlichem Cortisollevel.

Luby et al., 2003	117: 40=Depression, 33=ADHS/OTV, 44=gesund, (4,7J., 3-6J.); 63%	ADHS/OTV: DISC-IV	CR: Speichel	ADHS/OTV-Gruppe und Gesunde haben geringere CR als Depressive. Kein Unterschied bei ADHS/OTV und Gesunden in CR.
Kariyawasam et al., 2002	57: 32=ADHS+OTV, 25=gesund, (10,9J., 10-12J.); 89%	ADHS: DSM-IV (klinische Diagnose)	BC: Speichel	BC signifikant geringer in ADHS+OTV-Gruppe als in Kontrollgruppe.
Smider et al., 2002	172; (4,5J., n.a.); 49%	ES: HBQ	BC: Speichel	Jungen mit geringerem BC zeigen mehr ES.

**Legende:**  
ASEBA: Achenbach system of empirically based assessment  
BC: Basalcortisol  
CBCL: Child Behavior Checklist  
CR: Cortisolreaktivität auf Stressor  
CU+: Callous-Unemotional vorhanden; CU-: Callous-Unemotional nicht vorhanden  
DAWBA: Development and Well Being Assessment  
DISC-IV: Diagnostic Interview Schedule for Children  
DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition)  
EMP: Early Morning Peak  
ES: Externalisierungssymptome  
HBQ: Health and Behavior Questionnaire  
ITSEA: Infant/Toddler Social and Emotional Assessment  
J.: Jahre  
LS: Längsschnittstudie  
m: Mittelwert  
n: Anzahl  
n.a.: nicht angegeben  
OTV: Oppositionelles Trotzverhalten  
range: Spannweite  
SNAP-IV: Swason, Nolan and Pelham ADHD Symptom Rating Scale  
SSV: Störung des Sozialverhaltens  
t0,t1,t2,t3,t4: Untersuchungszeitpunkt 1,2,3,4,5  
TP: Tagesprofil  
YSR: Youth Self-Report

### **2.3 Symptomdomänen: Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit**

Da bei der ADHS verschiedene Symptomdomänen (bzw. früher laut DSM-IV: „Subtypen“) unterschieden werden können, wurde beobachtet, wie sich die Cortisolkonzentrationen bei diesen verhalten. In einer Metaanalyse von Scassellati et al. (2012) wurde nicht zwischen den Symptomdomänen unterschieden. Es ging hieraus allerdings hervor, dass die Schwere der ADHS (gemessen an der Hyperaktivität) mit der Aktivität der HHN-Achse assoziiert ist. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien vorgestellt, die die Symptomdomänen berücksichtigt haben. In einer Studie von Ma et al. (2011), die in die Metaanalyse von Scassellati et al. (2012) aufgrund einer zu geringen Anzahl an Studien mit Plasmacortisol nicht einging, wurde die ADHS-Gruppe (128 Jungen im Schulalter von sechs bis 14) in drei Subgruppen unterteilt: 44 Kinder wurden dem unaufmerksamen Subtyp zugeordnet, 32 dem hyperaktiv-impulsiven Subtyp und 52 dem kombinierten Subtyp. Bei Kindern vom hyperaktiv-impulsiven Subtyp ergab sich ein signifikant geringeres Cortisol im Plasma als beim unaufmerksamen und kombinierten Subtyp (Ma et al., 2011). Auch Maldonado, Trianes, Cortés, Moreno und Escobar (2009) zeigten, dass die ADHS-Subgruppe vom hyperaktiv-impulsiven Typ ein signifikant stärker reduziertes Cortisollevel im Speichel im Vergleich zur Kontrollgruppe und der Subgruppe vom unaufmerksamen Typ aufwies. Von 33 ADHS-Kindern im Alter von fünf bis acht Jahren wurden hier zehn der unaufmerksamen Symptomdomäne, neun der hyperaktiv-impulsiven Symptomdomäne und 14 der kombinierten Symptomdomäne zugeteilt. Diese Studie wurde in der Metaanalyse von Scassellati et al. (2012) berücksichtigt. In einem Review von Corominas et al. (2012) ließ sich eine niedrigere Cortisolkonzentration beim hyperaktiven und beim kombinierten Subtyp als beim unaufmerksamen Typ feststellen. Bei schwerer betroffenen Kindern, im Sinne von stärker hyperaktiven Kindern, zeigte sich eine geringere Cortisolkonzentration. Northover, Thapar, Langley, Fairchild und van Goozen (2016) fanden heraus, dass die ADHS-Symptomschwere ein verringertes Basalcortisol im Speichel voraussagt. Der hyperaktiv-impulsive Typ wies ein geringeres Basalcortisol auf als die Kontrollgruppe mit ADHS-Kindern in Kombination mit der Störung des Sozialverhaltens. In die Studie gingen die Daten von 202 Jungen im Alter von zehn bis 17 Jahren ein, wovon 95 eine ADHS-Diagnose aufwiesen und 107 die

ADHS in Kombination mit der Störung des Sozialverhaltens. Im Review von Fairchild (2012) wurde ebenfalls besonders in Studien mit schwerer Hyperaktivität ein reduziertes oder fehlreguliertes Basalcortisol aufgedeckt. Außerdem fanden sich Hinweise darauf, dass sich bei der ADHS vom kombinierten Subtyp ein geringeres Basalcortisol und eine geringere Cortisolantwort auf Stress zeigten. Es blieb jedoch unklar, ob diese Befunde von klinischer oder prognostischer Relevanz sind (Fairchild, 2012). Eine Untersuchung von Blomqvist et al. (2007) ergab ebenfalls ein signifikant niedrigeres Cortisollevel 30 Minuten nach dem Aufwachen bei der Subgruppe vom hyperaktiv-impulsiven Typ im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die hyperaktiv-impulsive Subgruppe hatte in dieser Studie immer eine geringere Cortisolkonzentration als die Kontrollgruppe. Insgesamt wurde hier die Cortisolkonzentration im Speichel von 18 Schulkindern im Alter von 13 Jahren mit ADHS und 71 Kontrollen untersucht. Diese Ergebnisse gingen auch in die Metaanalyse von Scassellati et al. (2012) ein. Auch aus der Beobachtung von van West, Claes und Deboutte (2009) von 100 sechs- bis zwölfjährigen Kindern (n=52 kombinierter Typ, n=23 unaufmerksamer Typ, n=25 Gesunde) ging hervor, dass Hyperaktivitätssymptome in einem klaren Zusammenhang zu einer verringerten Cortisolreaktivität standen. Kinder vom kombinierten Subtyp zeigten hier eine geringere Cortisolantwort im Speichel auf einen Stressor, während Kinder vom unaufmerksamen Subtyp eine erhöhte Cortisolantwort aufwiesen. Die verringerte Cortisolreaktivität könnte somit ein Marker für Kinder mit der ADHS vom kombinierten Subtyp sein (van West et al., 2009). Diese Studie fand in der Metaanalyse von Scassellati et al. (2012) ebenfalls Berücksichtigung.

Die folgenden Befunde erbrachten auch beim unaufmerksamen Subtyp eine verringerte Aktivität oder Reaktivität der HHN-Achse und stimmen somit mit den bisherigen Ergebnissen nicht überein. Northover et al. (2016) konnten, wie bereits erwähnt, nicht nur beim hyperaktiv-impulsiven Subtyp, sondern auch beim unaufmerksamen Subtyp eine geringere Basalcortisolkonzentration im Speichel im Vergleich zur Kontrollgruppe mit ADHS-Kindern in Kombination mit der Störung des Sozialverhaltens nachweisen. Bei Maldonado et al. (2009) war bei allen drei Subtypen ein erniedrigtes Cortisol im Vergleich zu gesunden Kindern zu beobachten. Pesonen et al. (2011) zeigten in einer Untersuchung

mit 272 Achtjährigen, dass Jungen und Mädchen vom unaufmerksamen Typ eine reduzierte Stressantwort hatten, aber der Tagescortisolrhythmus nicht beeinflusst wurde. Jungen mit vorwiegend unaufmerksamer Symptomatik der ADHS wiesen ein um 26 Prozent geringeres Cortisollevel im Speichel während eines Stresstestes auf als gesunde Jungen. Mädchen vom unaufmerksamen Typ zeigten hingegen vor dem Stresstest höhere Cortisollevel, die während und nach dem Stresstest schneller fielen. Bei Hyperaktivitätssymptomen konnte solch ein Zusammenhang nicht beobachtet werden. Pesonen et al. (2011) schlossen daraus, dass die ADHS vom unaufmerksamen Typ mit einer Fehlregulation der HHN-Achse bei der Stressstimulation assoziiert sein könnte.

Teilweise ließ sich allerdings kein Unterschied bei den Ausprägungsformen der ADHS nachweisen. In einer großen Studie von Isaksson et al. (2012) mit 422 beobachteten Kindern im Alter von sechs bis 17 Jahren (201 Fälle und 221 Kontrollen) konnte kein Effekt von Subtypen oder dem Schweregrad der ADHS auf den Cortisolspiegel im Speichel beobachtet werden. Auch bei Palma et al. (2012) wurden bei sechs- bis 17-jährigen Schulkindern (38 ADHS-Kinder) keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der ADHS-Subgruppen gefunden. In einer Untersuchung von Hastings, Fortier, Utendale, Simard und Robaey (2009) von 170 Jungen im Alter von sechs bis elf Jahren zeigte sich ebenfalls kein Unterschied innerhalb der Subtypen in der Konzentration im Speichel des Basalcortisols und der Cortisolreaktivität. Es wurden hier 59 Kinder dem unaufmerksamen, 25 dem hyperaktiv-impulsiven und 86 dem kombinierten Subtyp zugeordnet.

Abschließend ist anzumerken, dass im Rahmen der Literaturrecherche der vorliegenden Dissertation keine Studie gefunden wurde, in der die Symptomdomänen im Vorschulalter genauer untersucht wurden. Die oben aufgeführten Befunde beziehen sich alle auf Schulkinder oder Jugendliche. Die Mehrheit der Studien zeigte, dass besonders bei einer hyperaktiven und impulsiven Symptomatik eine Hyporeaktivität der HHN-Achse und ein geringeres Basalcortisol vorliegen. Es fanden sich allerdings auch viele widersprüchliche Ergebnisse.

## **2.4 Komorbiditäten**

Die große Bedeutung der Komorbiditäten bei der ADHS soll durch die zwei folgenden Beobachtungen einleitend verdeutlicht werden. In einer Längsschnittstudie von Palma et al. (2015) wurde das Speichelcortisol von 37 ADHS-Kindern im Alter von sechs bis 14 und 22 gesunden Kontrollen untersucht. Beim ersten Messzeitpunkt lag bei keinem Kind eine komorbide Erkrankung vor, während beim zweiten Messzeitpunkt (vier Jahre später) 75 Prozent mindestens eine Komorbidität (z.B. oppositionelles Trotzverhalten oder Störung des Sozialverhaltens) entwickelt hatten. Diese 75 Prozent wiesen auch persistierende ADHS-Symptome auf, sodass die Entwicklung von Komorbiditäten mit der Persistenz der ADHS verbunden war (Palma et al., 2015). Beim alleinigen Betrachten von ADHS-Symptomen ohne Komorbiditäten konnten in einer weiteren Studie von Palma et al. (2012) im Alter von sechs bis 17 Jahren keine Unterschiede im Basalcortisol im Speichel bei ADHS-Fällen und Kontrollen festgestellt werden, sodass laut Palma et al. (2012) die Ursache für ein geringeres Cortisol in den Komorbiditäten selbst begründet sein könnte.

Im Folgenden werden Studien dargestellt, die sich mit der Störung des Sozialverhaltens und/oder oppositionellem Trotzverhalten als vorliegende Komorbiditäten befasst haben. In einem Review von Fairchild (2012) wurde ein besonderes Augenmerk auf die Komorbiditäten gelegt. Insbesondere beim Vergleich der alleinigen ADHS und der ADHS in Kombination mit Komorbiditäten konnte den Komorbiditäten eine große Rolle zugeschrieben werden. Kinder mit ADHS in Kombination mit einer Störung des Sozialverhaltens oder oppositionellem Trotzverhalten zeigten ein geringeres Basalcortisol. Fairchild (2012) schloss aus seinen Ergebnissen, dass die Prävalenz von Komorbiditäten, wie oppositionellem Verhalten und der Störung des Sozialverhaltens, bei der ADHS eine Ursache für die gefundenen Widersprüche sein könnte. Auch bei Northover et al. (2016) korrelierten bei zehn- bis 17-Jährigen oppositionelles Trotzverhalten und Störung des Sozialverhaltens mit dem Basalcortisol im Speichel. Bezüglich der Cortisolreaktivität konnte Fairchild (2012) in seinem Review auch eine geringere Stressreaktion bei Kindern mit der ADHS in Kombination mit der Störung des Sozialverhaltens oder oppositionellem Trotzverhalten aufzeigen. Hastings et al. (2009) beobachteten ebenfalls bei der Untersuchung von 170 Jungen im Alter



von sechs bis elf eine geringere Cortisolantwort auf Stress im Speichel beim Vorliegen der ADHS mit oppositionellem Verhalten oder einer Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Jungen mit dem alleinigen Vorliegen der ADHS. Beim Vergleich der ADHS alleine und der ADHS in Kombination mit oppositionellem Verhalten bzw. der Störung des Sozialverhaltens und in Kombination mit Angststörungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Heterogene Ergebnisse konnten bei den Komorbiditäten in Bezug auf die Subtypen der ADHS beobachtet werden. Es zeigte sich kein Unterschied beim Vorhandensein von oppositionellem Verhalten bzw. der Störung des Sozialverhaltens und deren Abwesenheit beim kombinierten Subtyp, aber eine geringere Cortisolantwort beim Vorliegen dieser Komorbiditäten beim hyperaktiven und beim unaufmerksamen Subtyp (Hastings et al., 2009).

In einigen Studien konnte bei Schulkindern ein Zusammenhang der ADHS in alleiniger Kombination mit oppositionellem Trotzverhalten mit der Cortisolkonzentration beobachtet werden. Bei Kariyawasam et al. (2002) war das Speichelcortisol bei zehn bis zwölf Jahre alten Kindern beim Vorliegen der ADHS in Kombination mit oppositionellem Verhalten (32 Kinder) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (25 Kinder) signifikant geringer. Durch eine Medikation mit Stimulanzien konnte bei dieser Fallgruppe die Reduktion der Cortisolkonzentration aufgehoben werden. Die Beachtung von Komorbiditäten wurde auch im Review von Corominas et al. (2012) betont. So zeigte sich auch hier bei aggressivem und oppositionellem Verhalten ein geringerer Cortisolspiegel. Es wurde darauf hingewiesen, dass ein Problem vieler Studien sei, dass Cortisol enger mit den Komorbiditäten assoziiert sei als mit der ADHS selbst. Bezüglich der Reaktivität zeigten Freitag et al. (2009), dass Kinder mit der ADHS und oppositionellem Trotzverhalten eine abgeschwächte Cortisolantwort beim Aufwachen im Speichel im Vergleich zu ADHS-Kindern ohne bzw. mit anderen Komorbiditäten und Gesunden aufwiesen. Eine abgeschwächte Cortisolantwort könnte laut Autoren für eine ausgeprägte Untererregung bei Kindern mit der ADHS plus der Komorbidität von oppositionellem Verhalten sprechen und für diese Komorbidität spezifisch sein. Es wurden 128 ADHS-Kinder und 96 gesunde Kinder im Alter von sechs bis 13 Jahren untersucht (Freitag et al., 2009). Auch bei Snoek, van Goozen, Matthys, Buitelaar und van Engeland (2004) wurde eine signifikant schwächere

Cortisolantwort auf Stress bei Kindern im Alter von sieben bis zwölf mit alleinigem oppositionellen Trotzverhalten und bei Kindern mit der ADHS in Kombination mit oppositionellem Trotzverhalten verglichen mit dem alleinigen Vorliegen der ADHS und gesunden Kontrollen beobachtet. Am deutlichsten zeigte sich die erniedrigte Cortisolantwort bei schwerer Betroffenen in der Gruppe mit alleinigem oppositionellem Trotzverhalten. In dieser Studie war die Cortisolantwort in der ADHS-Gruppe der Kontrollgruppe ähnlich. Insgesamt gingen die Daten von 95 Kindern in die Auswertung ein (26 Gesunde, 15 mit Vorliegen von oppositionellem Trotzverhalten, 31 mit Kombination von oppositionellem Trotzverhalten und der ADHS und 23 ADHS-Kinder). Snoek et al. (2004) schlossen daraus, dass Unterschiede in der Cortisolantwort auf Stress wichtig sein könnten, um bei Kindern mit Externalisierungsproblemen zwischen oppositionellem Trotzverhalten und der ADHS zu unterscheiden. Bei Imeraj et al. (2012) wurde ebenfalls die wichtige Rolle von oppositionellem Trotzverhalten als Komorbidität betont. Während sich im Alter von sechs bis zwölf Jahren bei der Kombination der ADHS mit oppositionellem Verhalten ein steilerer linearer Abfall mit einer relativen morgendlichen Übererregung und einer abendlichen Untererregung zeigte, beobachtete man beim alleinigen Vorliegen der ADHS ein abgestumpftes Tagesprofil mit einer relativen morgendlichen Untererregung und einer abendlichen Übererregung. Es ließ sich allerdings kein Unterschied bei der Speichelcortisolantwort beim Aufwachen nachweisen (Imeraj et al., 2012).

Auch beim Vorliegen der ADHS in alleiniger Kombination mit der Störung des Sozialverhaltens konnte in Untersuchungen ein Zusammenhang mit der Cortisolkonzentration beobachtet werden. Bei einer Untersuchung von Northover et al. (2016) zeigte sich ein erhöhtes Basalcortisol beim Vorliegen einer schwer ausgeprägten Störung des Sozialverhaltens. Dieser Befund stimmt nicht mit den folgenden Beobachtungen bezüglich der Reaktivität überein, denn hier sagte bei der Störung des Sozialverhaltens die Symptomschwere eine verringerte Reaktivität voraus. Verglichen mit dem alleinigen Vorliegen der ADHS war die Cortisolreaktivität bei der Kombination der ADHS mit der Störung des Sozialverhaltens verringert. Eine mögliche Erklärung der Autoren bezüglich der Reaktivität könnte sein, dass eine höhere Stressbelastung bei der Störung des Sozialverhaltens zur Gewöhnung führt und

sich so eine geringere Reaktivität entwickelt (Northover et al., 2016). Laut Salis et al. (2016) sagte ein geringerer Cortisolrückgang im Speichel über den Tag im Alter von sechs Jahren den Anstieg von Externalisierungsproblemen, wie Störung des Sozialverhaltens und aggressives Verhalten, zwischen dem Alter von sechs und neun Jahren voraus. Diese Assoziation war eher durch eine Störung des Sozialverhaltens und aggressive Verhaltensweisen begründet als durch die ADHS bzw. Aufmerksamkeitsprobleme oder oppositionelles Trotzverhalten.

In einer Studie von Stadler et al. (2011) wurden 36 Jungen im Alter von acht bis 14 Jahren untersucht, wovon 15 eine Emotionslosigkeit („callous-unemotional“) aufwiesen und diese bei 21 nicht vorhanden war. Beim Vorliegen von Emotionslosigkeit zeigte sich eine geringere HHN-Achsen-Aktivität auf Stress und es konnten mehr Verhaltensprobleme (Kriminalität, mehr Aufmerksamkeitsprobleme, zurückgezogenes Verhalten) als bei der Vergleichsgruppe beobachtet werden.

Corominas et al. (2012) kamen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass beim Auftreten von ängstlichen und depressiven Komorbiditäten eine höhere Cortisolkonzentration zu beobachten ist. Auch im Review von Fairchild (2012) zeigte sich beim Vorliegen der ADHS in Kombination mit Angststörungen eine erhöhte Cortisolantwort auf Stress. Die Beobachtungen von Hastings et al. (2009), die auch in den Review von Fairchild (2012) eingingen, wiesen ebenfalls darauf hin, dass bei der ADHS mit Angststörungen eine höhere Cortisolreaktivität im Speichel vorliegt.

In einigen Fällen wurde kein Zusammenhang von Komorbiditäten und Cortisol-Messwerten der Aktivität und Reaktivität der HHN-Achse gefunden. Bei Snoek et al. (2004) fand sich kein Unterschied beim Basalcortisol im Speichel bezüglich der Anwesenheit oder Abwesenheit von Komorbiditäten. Northover et al. (2016) beobachteten bei zehn- bis 17-Jährigen keinen Unterschied beim alleinigen Auftreten der ADHS und der Kombination der ADHS mit der Störung des Sozialverhaltens in der Basalcortisolkonzentration. Im Zusammenhang mit den Komorbiditäten von Emotionslosigkeit („callous-unemotional traits“) und Internalisierungsproblemen, wie z.B. Angststörungen, konnte hier ebenfalls keine Signifikanz nachgewiesen werden. Auch bei Isaksson et al. (2012) ließ

sich im Schul- und Jugendalter (sechs bis 17 Jahre) kein Effekt von Komorbiditäten auf den Cortisolspiegel im Speichel beobachten. In einer Studie von Pesonen et al. (2011) konnten im Alter von acht Jahren beim Vorliegen von Komorbiditäten, wie oppositionellem Trotzverhalten, Störung des Sozialverhaltens und Angststörungen, nur geringe bzw. keine Einflüsse auf die ADHS-Symptomatik nachgewiesen werden. Auch bei einer Untersuchung von Marsman et al. (2008) von 1768 Schulkindern im Alter von zehn bis zwölf konnte kein Einfluss von Komorbiditäten auf den Zusammenhang zwischen ADHS und der Cortisolreaktivität beobachtet werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Komorbiditäten eine Rolle beim Zusammenhang von ADHS-Symptomen und der Aktivität der HHN-Achse spielen könnten und diese eine Erklärung für die uneinheitlichen Befunde liefern könnten, denn in einigen Studien wurden die Komorbiditäten nicht kontrolliert. Allerdings erscheinen aus den Befunden zur Rolle der Komorbiditäten wenige konsistent. Es zeichnete sich ab, dass besonders beim Vorliegen von aggressiven und oppositionellen Verhaltensweisen und Symptomen einer Störung des Sozialverhaltens eine geringere Cortisolkonzentration zu beobachten war. Abschließend ist anzumerken, dass keine Studien gefunden wurden, in denen die Komorbiditäten im Vorschulalter berücksichtigt wurden.

### **2.5 Geschlecht**

Bei gesunden Kindern konnten bezüglich ihres Geschlechtes unterschiedliche Cortisollevel beobachtet werden. In einem Review von Corominas et al. (2012) wiesen Mädchen ein geringeres Cortisollevel als Jungen auf. Geschlechtsunterschiede wurden hier auch bei der Cortisolkonzentration von Kindern mit oppositionellem Verhalten aufgezeigt: Jungen hatten einen geringeren Cortisolspiegel als Mädchen. Die Metaanalyse von Alink et al. (2008) ergab jedoch, dass das Geschlecht den Zusammenhang von Basalcortisol und Externalisierungsverhalten nicht signifikant beeinflusste. Generell konnte man hier allerdings heterogene Befunde beobachten. Beim Basalcortisol zeigte sich entweder kein Unterschied oder die Konzentration war bei Jungen geringer als bei Mädchen. Auch bezüglich der Cortisolantwort wurde entweder kein Unterschied nachgewiesen oder diese war bei Jungen erhöht. Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich bei Mädchen bzgl. Aggression und

Cortisolantwort beobachten, dies traf allerdings nicht bei Jungen zu (Alink et al., 2008).

### 2.5.1 Geschlechtsunterschiede im Zusammenhang zwischen Cortisol und ADHS/Externalisierungssymptomen bei Schulkindern und Jugendlichen

Im Folgenden werden die Ergebnisse bezüglich eventueller Geschlechtsunterschiede altersbezogen dargestellt. Im Schulalter zeigte sich bei Poustka et al. (2010) bei 245 15-Jährigen (118 Jungen und 127 Mädchen) bei der Untersuchung von Cortisol im Plasma, dass Aggression, delinquentes Verhalten und Impulsivität negative Korrelationen mit dem Cortisollevel aufwiesen, die signifikant waren. Dieser Zusammenhang zeigte sich bei Jungen, aber nicht bei Mädchen. Pesonen et al. (2011) deckten bei 272 Achtjährigen Geschlechtsunterschiede beim Zusammenhang von der ADHS vom unaufmerksamen Typ und Speichelcortisol während eines Stresstestes auf: Jungen zeigten hier eine geringere Cortisolkonzentration, während Mädchen vor dem Stresstest höhere Cortisollevel aufwiesen, die während und nach dem Stresstest schneller fielen. Bei Hyperaktivitätssymptomen konnten allerdings keine Geschlechtsunterschiede bezüglich des Zusammenhangs beobachtet werden (Pesonen et al., 2011). Ein starker Effekt vom Geschlecht konnte auch bei Externalisierungsproblemen in einer Studie von Marsman et al. (2008) beobachtet werden. Hier wurde das Speichelcortisol von 1768 Kindern im Alter von zehn bis zwölf Jahren untersucht. Mädchen mit Externalisierungsproblemen wiesen signifikant höhere Cortisolantworten beim Aufwachen auf und zeigten generell höhere Cortisollevel nach dem Aufwachen als Jungen. Außerdem konnten bei Mädchen mit Externalisierungsproblemen signifikant höhere Cortisol-Aufwach-Antworten beobachtet werden als bei Mädchen ohne Verhaltensprobleme oder bei solchen mit Internalisierungsproblemen. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nicht bei Jungen. Des Weiteren zeigte sich beim Vorliegen von Externalisierungsproblemen ein Zusammenhang mit höheren abendlichen Cortisolleveln (Marsman et al., 2008).

Teilweise konnten allerdings auch keine Geschlechtsunterschiede im Schulalter bei der Cortisolkonzentration beobachtet werden. Isaksson et al. (2012) fanden, dass der Cortisolspiegel im Alter von sechs bis 17 Jahren nicht vom Geschlecht

beeinflusst wurde, denn weder bei den Kindern mit ADHS noch bei den Kontrollen ergab sich ein Unterschied. Auch bei Salis et al. (2016) fand sich bei der Untersuchung von 283 Kindern im Alter von sechs Jahren keine Moderatorfunktion des Geschlechts.

### 2.5.2 Geschlechtsunterschiede im Zusammenhang zwischen Cortisol und ADHS/Externalisierungssymptomen bei Kindergarten- und Vorschulkindern

Im Vorschulalter konnte in einer Studie von Smider et al. (2002) mit 172 Kindern (85 Jungen und 87 Mädchen) im Alter von etwa viereinhalb Jahren ein Geschlechtsunterschied beobachtet werden: Bei Jungen war ein geringerer Cortisolspiegel im Speichel mit höheren Externalisierungssymptomen (vom Vater berichtet) verbunden. Dies konnte jedoch nicht beim Bericht von Mutter oder Lehrer gefunden werden und dieser Zusammenhang war auch bei Mädchen nicht nachzuweisen.

Mehrfach fand sich jedoch im Vorschulalter kein Unterschied bezüglich des Geschlechtes. So konnten Alink et al. (2008) bei Zwei- bis Fünffjährigen keine Geschlechtsdifferenzen des Zusammenhangs zwischen Cortisol und Externalisierungssymptomen finden. Der einzige Unterschied im Vorschulalter war, dass sich Jungen aggressiver zeigten als Mädchen. Bei Saridjan et al. (2014) wurden im Alter von eineinhalb Jahren bei 322 Kindern keine Geschlechtsunterschiede des Cortisol-Externalisierungssymptom-Zusammenhangs beobachtet. Das Geschlecht wies in dieser Studie nur eine Moderatorfunktion bei Internalisierungsproblemen auf. Auch im Alter von durchschnittlich viereinhalb Jahren konnten Spinrad et al. (2009) bei der Beobachtung von 84 Kindern keine Geschlechtsunterschiede im Zusammenhang zwischen Cortisollevel im Speichel und Externalisierungssymptomen aufzeigen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Ergebnisse bezüglich des Geschlechts sowohl im Schulalter als auch im Vorschulalter inkonsistent sind. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass das Geschlecht den Zusammenhang zwischen Cortisolkonzentration und ADHS oder

Externalisierungsproblemen moderiert. Geschlechtsdifferenzen könnten ursächlich für uneinheitliche Befunde sein, denn das Geschlecht wurde in vielen Studien nicht kontrolliert und es wurden teilweise auch nur Jungen untersucht.

### 3 Fragestellung

Vor dem ausgeführten Hintergrund, dass es sich bei der ADHS um eine komplexe Störung handelt, bei der unterschiedliche Symptomdomänen existieren und viele komorbide Störungen vorliegen können, soll untersucht werden, inwiefern eine reduzierte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die als Biomarker der ADHS gilt, gemessen durch die Cortisolkonzentration im Haar, mit Symptomen der ADHS im Vorschulalter assoziiert ist. Aufgrund der dimensional Verteilung der ADHS in der Bevölkerung (Coghill & Sonuga-Barke, 2012) und der im Vorschulalter meist noch nicht gänzlich ausgeprägten Krankheit wurden in der vorliegenden Arbeit die ADHS-Symptome dimensional gemessen. Das heißt, es wurde eine kontinuierliche Variable „Ausprägung der ADHS-Symptome“ gebildet. Dieses Vorgehen erscheint insbesondere aufgrund der im Vorschulalter nicht voll entwickelten ADHS angemessen. Es liegen viele Querschnittstudien zum Zusammenhang des Basalcortisollevels und der ADHS-Symptome vor. Diese lassen jedoch keine Aussage darüber zu, ob sich ADHS-Symptome vor oder in der Folge des reduzierten Basalcortisollevels entwickeln. Außerdem sind die Ergebnisse zum Basalcortisollevel im Vorschulalter sehr inkonsistent, was an den Speichelmesswerten liegen könnte, da diese immer nur sehr kurze Momentaufnahmen darstellen. Die Messung der Haarcortisolkonzentration stellt eine bessere Methode dar und besitzt nicht die Nachteile von Speichelcortisol (Russell et al., 2012).

Es soll im Rahmen einer Längsschnittstudie der Frage nachgegangen werden, ob die Haarcortisolkonzentration die Symptomentwicklung im Vorschulalter vorhersagt. Cortisol könnte ein Biomarker der ADHS sein. Allerdings wurde dessen Konzentration bisher in Bezug auf die ADHS überwiegend im Speichel und selten in Urin und Blut gemessen. Im Vorschulalter lieferten die Studien der im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführten Literaturrecherche ausschließlich Speichelcortisolmessungen. Nach derzeitigem Stand wurde im Rahmen der Marburger Längsschnittstudie „Aufmerksam“ erstmals die Cortisolkonzentration im Haar bei ADHS-Symptomen untersucht (vgl. Pauli-Pott et al., 2017; Schloß et al., 2018). Es zeigte sich, dass bei Jungen mit erhöhten ADHS-Symptomen ein signifikant negativer Zusammenhang mit der



Haarcortisolkonzentration zu beobachten war. Bei Mädchen ließ sich kein Zusammenhang zwischen ADHS-Symptomen und Cortisolkonzentration im Haar erkennen (Pauli-Pott et al., 2017). Es ist daher sinnvoll und vielversprechend zu untersuchen, ob die Haarcortisolkonzentration auch mit der Entwicklung von ADHS-Symptomen im Vorschulalter in Zusammenhang steht. Dabei sollen Geschlecht und Komorbiditäten kontrolliert werden.

#### **3.1 Hypothesen**

In der Dissertation wird den folgenden Fragen nachgegangen:

- (a) Wie stabil ist die Cortisolkonzentration im Haar zwischen vier und fünf Jahren?
- (b) Prädiziert eine geringe Cortisolkonzentration im Haar die Entwicklung von ADHS-Symptomen zwischen dem Alter von vier und fünf Jahren?
- (c) Prädiziert eine geringe Cortisolkonzentration im Haar die Entwicklung der Symptomdomänen, d.h. der Hyperaktivität und Impulsivität und der Unaufmerksamkeit?

## 4 Methode

Zuerst soll die Stichprobe inklusive der Rekrutierung und Erhebung der Daten vorgestellt werden, anschließend wird auf die Untersuchungsdurchführung und die Messung aller in der Dissertation verwendeten Variablen eingegangen. Abschließend werden die statistischen Analyseverfahren beschrieben.

### 4.1 Stichprobenbeschreibung

Die Stichprobe stellt eine Teilstichprobe der Marburger Längsschnittstudie „Aufmerksam“ (gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) seit 2012, DFG-Kennziffer: Be2573/3-1,3-2; Prof. Dr. K. Becker und Prof. Dr. U. Pauli-Pott) dar. In der Längsschnittstudie werden  $n=197$  vier- und fünfjährige Kindergartenkinder bis zum Alter von acht Jahren untersucht. Die Teilstichprobe der  $n=125$  vierjährigen Kinder (Mittelwert: 54 Monate, Standardabweichung: 3, Spannweite: 48 bis 59 Monate; 71 Jungen, 57 Prozent) wurde im Alter von fünf Jahren (Mittelwert: 67 Monate, Standardabweichung: 3, Spannweite: 60 bis 74 Monate), also nach zwölf Monaten, nochmals untersucht.

Die Rekrutierung der Kinder erfolgte in Kindergärten und Kindertagesstätten in Marburg und Umgebung (Landkreis Marburg-Biedenkopf). Zur Anreicherung der Stichprobe mit Kindern mit einer ausgeprägten ADHS-Symptomatik wurde ein Fragebogenscreening durchgeführt. Auf den verwendeten Fragebogen wird später genauer eingegangen. Es wurden 64 Kinder (51,2 Prozent), die im oberen Bereich der ADHS-Symptom-Verteilung lagen, also nach deutscher Norm der ADHS-Rating-Skala oberhalb der 70. Perzentile, in die Stichprobe aufgenommen. Die Stichprobe umfasst daher einen breiten Bereich der Ausprägungen der ADHS-Symptomschwere. Als Ausschlusskriterien wurden ein Intelligenzquotient unter 80, motorische und sensorische Behinderungen, chronische Erkrankungen mit Beeinträchtigung der Hirnfunktionen, jede kontinuierliche pharmakologische Behandlung und unzureichende Deutschkenntnisse von Eltern oder Kind verwendet.

Eine Übersicht der Stichprobenmerkmale geben Tabelle 3 und Tabelle 4 wieder.

**Tabelle 3:** Beschreibung der Personendaten bei der ersten Untersuchung im Alter von vier Jahren.

	Gesamt- gruppe der 4- Jährigen n=125	mit Cortisol- messung n=75	ohne Cortisol- messung n=50	Vgl. der Kinder mit und ohne Cortisol- messung t (df)
Alter in Monaten: m (s)	54,4 (3,2)	54,6 (3,4)	54,1 (3,0)	-0,86 (123) p= ,390
Geschlecht:				Chi <sup>2</sup> : 18,28 (1)
Jungen: n (%)	71 (56,8)	31 (41,3)	40 (80)	p< ,001
Mädchen: n (%)	54 (43,2)	44 (58,7)	10 (20)	
Alter Mutter in Jahren: m (s)	35,8 (5,2)	36,1 (5,3)	35,3 (5,3)	-0,78 (122) p= ,438
Alter Vater in Jahren: m (s)	39,0 (6,5)	39,2 (6,6)	39,0 (6,4)	-0,11 (121) p= ,857
<b>Legende:</b> df: Freiheitsgrade m: Mittelwert n: Anzahl p: Signifikanz (2-seitig) s: Standardabweichung t: t-Wert (Prüfgröße des Mittelwertvergleichs)				

**Tabelle 4:** Übersicht über die Symptomskalen bei der ersten Untersuchung im Alter von vier Jahren.

	Gesamt- gruppe der 4-Jährigen n=125	mit Cortisol- messung n=75	ohne Cortisol- messung n=50	Vgl. der Kinder mit und ohne Cortisol- messung t (df)
ADHS mittels Pre- PACS: m (s)	5,7 (4,5)	5,9 (4,5)	5,4 (4,5)	-0,56 (122) p= ,575
ADHS mittels FBB DISYPS-II Eltern: m (s)	18,8 (9,9)	19,0 (9,7)	18,5 (10,2)	-0,29 (123) p= ,770
ADHS mittels FBB DISYPS-II Erzieher: m (s)	14,2 (11,4)	14,3 (11,4)	14,1 (11,5)	-0,10 (120) p= ,919
ADHS mittels Summenscore: m (s)	-0,1 (2,1)	-0,01 (2,2)	-0,1 (2,0)	-0,31 (123) p= ,755

Oppositionelle Symptomatik: m (s)	7,8 (5,8)	7,6 (5,5)	7,9 (6,2)	0,27 (120) p= ,787
Ängstliche & depressive Symptomatik: m (s)	5,9 (4,7)	6,2 (4,9)	5,4 (4,4)	-0,88 (122) p= ,379
<b>Legende:</b> df: Freiheitsgrade m: Mittelwert p: Signifikanz (2-seitig) s: Standardabweichung t: t-Wert (Prüfgröße des Mittelwertvergleichs)				

Im Alter von vier Jahren lagen bei 75 der 125 Kinder Haarcortisolproben vor (vgl. Tabelle 5). 42 Kinder gaben keine Haarprobe ab, weil keine Einwilligung der Eltern vorlag oder der Haarschnitt zu kurz war. Bei sechs Kindern erwiesen sich die Haarproben im Labor als zu gering. Bei einem Kind wurde die gemessene Cortisolkonzentration im Haar im Labor als zu hoch bzw. zu niedrig eingestuft. Für Ausreißerwerte wurde folgende Definition angewandt:  $> m \pm s \cdot 3$  (m=Mittelwert; s=Standardabweichung). Dies betraf im Alter von vier Jahren einen Wert, sodass insgesamt 50 Cortisolwerte fehlten.

Im Alter von fünf Jahren erschienen von den ursprünglichen 125 noch 120 Mutter-Kind-Paare. Die Drop-out-Rate von vier Prozent ist als sehr gering zu beurteilen. Die fünf Mutter-Kind-Paare, die an der Fünf-Jahresuntersuchungswelle nicht mehr teilnahmen, unterschieden sich von den Teilnehmern (n=120) in keiner der untersuchten Merkmale (d.h. im Schulbildungsniveau beider Eltern, in ADHS-Symptomen im klinischen Interview sowie im Fragebogen, in oppositionellen Symptomen und in ängstlichen bzw. depressiven Symptomen; t-Werte zwischen 0,14 und 1,39). Von den 120 Kindern gingen 75 Haarproben in die Berechnungen ein. 76 Kinder gaben eine Haarprobe ab. Es wurde ein Ausreißerwert ausgeschlossen (zu hohe Haarcortisolkonzentration; vgl. Definition). In die längsschnittliche Auswertung konnten die Haarproben von 59 Kindern einbezogen werden. Von diesen Kindern lag eine Haarprobe im Alter von vier und von fünf Jahren vor. Eine Übersicht der Haarcortisolproben wird in Tabelle 5 gegeben.

**Tabelle 5:** Übersicht der vorliegenden Haarcortisolproben bei den Erhebungen im Alter von vier Jahren (n=125) und fünf Jahren (n=120).

	Erhebung nach Alter von:			
	4-Jährigen		5-Jährigen	
	n	%	n	%
Vorhandene Proben	75	60	75	62,5
Fehlend Gesamt	50	40	45	37,5
<i>Keine Haarprobe abgegeben</i>	42	33,6	44	36,7
<i>Im Labor Cort. zu hoch/zu niedrig</i>	1	0,8	0	0,0
<i>Im Labor Haare zu kurz/zu wenig</i>	6	4,8	0	0,0
<i>Ausreißer (Def. : <math>&gt; m \pm s*3</math>)</i>	1	0,8	1	0,8
<b>Legende:</b> Cort.: Cortisol Def.: Definition m: Mittelwert n: Anzahl s: Standardabweichung				

Um Selektionseffekte durch die fehlenden Haarproben zu untersuchen, wurden die 50 Kinder (40 Prozent) ohne Haarcortisolwerte mit den 75 Kindern (60 Prozent) mit Haarcortisolwerten der ersten Untersuchungswelle verglichen. Bezüglich des Bildungsniveaus der Mutter ( $\chi^2(1) = 2,89$ ;  $p = .576$ ) und des Vaters ( $\chi^2(1) = 3,73$ ;  $p = .292$ ) zeigte sich kein Unterschied. In Bezug auf Alter in Monaten des Kindes, das Alter der Eltern und die Symptome der ADHS, des oppositionellen Verhaltens oder der Angst bzw. Depression im Alter von vier Jahren ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne Cortisolmessungen (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 4). In Bezug auf das Geschlecht ergab sich ein Unterschied. Bei 40 (56,3 Prozent) der ursprünglich 71 Jungen fehlten die Haarproben, während bei nur zehn (18,5 Prozent) von ursprünglich 54 Mädchen keine Haarproben vorlagen ( $\chi^2(1) = 18,28$ ;  $p < .001$ ). Dieser Unterschied ist auf die verschiedenen Haarfrisuren bei Jungen und Mädchen zurückzuführen, sodass bei vielen Jungen aufgrund der kurzen Haarlänge die Entnahme einer Haarprobe nicht in Betracht gezogen werden konnte.

## **4.2 Untersuchungsdurchführung**

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen von Hausbesuchen bei den Familien und Untersuchungen der Kinder im Kindergarten. Mit den Müttern wurde darüber hinaus ein Telefoninterview durchgeführt. Die Eltern und die Erzieher füllten Fragebögen aus. In den Hausbesuchen wurden Haarproben von Mutter und Kind entnommen.

Die Eltern gaben nach Information über die Studie ihre schriftliche Zustimmung, dass sie an der Studie teilnehmen wollten und erhielten eine Aufwandsentschädigung von je 50 Euro bei beiden Erhebungszeitpunkten. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg geprüft und positiv bewertet.

## **4.3 Variablen**

Bezüglich der Datenerhebung kamen verschiedene Instrumente (Fragebögen, Interviews und Intelligenztests) zum Einsatz, die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

### **4.3.1 ADHS-Symptomatik des Kindes**

Die ADHS-Symptomatik im Alter von vier und fünf Jahren wurde auf zwei unterschiedlichen Wegen ermittelt. Zum einen wurde ein strukturiertes klinisches Elterninterview mit der Mutter bei beiden Erhebungszeitpunkten durchgeführt. Das „Preschool Parental Account of Childhood Symptoms (Pre-PACS)“ von Daley (2010) dient der Messung von ADHS-Symptomen im Vorschulalter. Um eine möglichst genaue Beschreibung des kindlichen Verhaltens zu erhalten, wurden die Eltern zuerst über definierte Verhaltensweisen des Kindes in speziellen Situationen in der letzten Woche befragt. In einem weiteren Schritt wurden die Eltern anschließend darum gebeten, die Intensität und Frequenz der beschriebenen Symptome in den letzten drei Monaten anzugeben (Taylor, Schachar, Thorley & Wieselberg, 1986). Die Vorschulversion des PACS-Interviews konnte gute psychometrische Eigenschaften aufzeigen und kann somit sowohl zur ADHS-Diagnose als auch zur Messung von ADHS-Symptomen als Variable eingesetzt werden (Sonuga-Barke, Dalen & Remington, 2003).

Zum anderen kam ein Fremdbeurteilungsfragebogen in der Vorschulversion von Döpfner, Görtz-Dorten und Lehmkuhl (2008) aus dem Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-V für Kinder und Jugendliche-II (DISYPS-II) zum Einsatz. Der „FBB-ADHS-V“ wurde sowohl von Müttern als auch Erziehern zu beiden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt. In diesem Bogen werden die ADHS-Symptome nach ICD-10 und DSM-V erfasst. Es zeigte sich bei der Elternversion und der Erzieherversion eine hohe interne Konsistenz (Reliabilität) (Cronbachs alpha: 0,94 für Eltern und 0,93 für Erzieher) und auch eine gute Validität bezüglich der Unterscheidung von Kindern mit einer ADHS-Diagnose und Kindern ohne eine solche (Breuer & Döpfner, 2008).

Die drei ADHS-Bewertungen wiesen in der Stichprobe der  $n=125$  Kinder folgende Korrelationen im Alter von vier und fünf Jahren auf: FBB-ADHS-V Eltern- und Erzieherbewertung: 0,29 und 0,57; Pre-PACS-Bewertung und FBB-ADHS-V Erzieherbewertung: 0,06 und 0,31; Pre-PACS-Bewertung und FBB-ADHS-V Elternbewertung: 0,48 und 0,63. Im Alter von vier und fünf Jahren wurde eine ADHS-Gesamtbewertung aus den z-transformierten Summenscores aus den drei Urteilen errechnet. Es ergab sich eine Korrelation zwischen diesem Gesamtscore im Alter von vier und fünf Jahren und somit eine Stabilität über den zwölfmonatigen Zeitraum von  $r = 0,76$ . Die Summenwerte werden in den folgenden Analysen verwendet.

#### 4.3.2 Haarcortisol

Für die Entnahme der Haarproben wurde von einer trainierten Mitarbeiterin der Studie mit Hilfe eines Stielkamms in der Mitte des Hinterkopfes ungefähr auf der Höhe der oberen Ohrmuschel oder etwa zwei Zentimeter unterhalb des Schädelknochens ein Scheitel gezogen. Diese Region entspricht dem hinteren Scheitelpunkt („posterior vertex“) und weist wie bereits erwähnt die einheitlichsten Wachstumsraten auf (Pragst & Balikova, 2006; Sauvé et al., 2007). Anschließend wurden die oberhalb liegenden Haare mit einer Haarklemme hochgesteckt und vom unterhalb liegenden Haar etwa zwei bis drei kleine Strähnen abgeteilt und durchgekämmt. Innerhalb der abgeteilten Strähnen sollten sich idealerweise circa 70 bis 100 Haare von mindestens drei Zentimetern Länge befinden, sodass sich ein Gewicht von mindestens zehn

Milligramm Haaren ergab. Im Anschluss wurden diese mit einem Bindfaden gebündelt und so nah wie möglich an der Kopfhaut mit einer Schere abgeschnitten. Abschließend wurden die entnommenen Haarproben in zuvor passend gefalteter Aluminiumfolie verpackt, beschriftet und in einer dunklen und trockenen Umgebung aufbewahrt. Die Aufbereitung der Proben und die Bestimmung der Cortisolkonzentration erfolgten durch Mitarbeiter des Instituts für Klinische Biopsychologie des Fachbereichs Psychologie der Philipps-Universität Marburg. Da bekannt ist, dass das Haar mit einer durchschnittlichen Wachstumsrate von einem Zentimeter pro Monat wächst (Wennig, 2000), wurde zur Bestimmung der Cortisolkonzentration eine Haarprobe von drei Zentimetern Länge des kopfhautnahen Segments verwendet. Auf diese Weise sollte die kumulative Cortisolkonzentration der letzten drei Monate erfasst werden. Zur Aufbereitung der Proben diente ein Laborprotokoll von Stalder, Steudte, Alexander et al. (2012) als Vorlage. In einem ersten Schritt wurden die Haarproben zwei Mal hintereinander für jeweils drei Minuten in drei Milliliter Isopropanol gewaschen. Anschließend wurden zehn Milligramm Haare mit einer Genauigkeit von einem halben Milligramm mehr bzw. weniger abgewogen und in 1,8 Milliliter Methanol für einen Zeitraum von 18 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. In einem weiteren Schritt wurden 1,6 Milliliter der Flüssigkeit in ein anderes Glasbehältnis abpipettiert. Im Anschluss wurden die Proben zur Trocknung einem konstanten Stickstoffstrom von 50 Grad Celsius ausgesetzt, bis das Methanol vollständig verdampft war. Es erfolgte nun die Zugabe von 150 Mikrolitern Wasser und anschließend wurden die Behältnisse für 15 Sekunden mit einem Vortex-Rührer zentrifugiert. Abschließend wurden für die Bestimmung der Cortisolkonzentration 50 Mikroliter dieser Flüssigkeit verwendet und die Analysen wurden mit Zuhilfenahme eines handelsüblichen Cortisol-Lumineszenzimmunoassays (LIA; IBL; Hamburg) durchgeführt.

Es gab einige Untersuchungen bezüglich möglicher Störgrößen beim Haarcortisol. In der Metaanalyse von Stalder et al. (2017) konnten die folgenden Kovariaten in Betracht gezogen werden: Alter, Geschlecht und Haarwaschfrequenz. Stalder et al. (2017) fanden einen Anstieg der Haarcortisolkonzentration um 0,09 pro zehn Jahren. Männer hatten ein um 21,4 Prozent höheres Haarcortisol als Frauen und bei häufigeren Haarwäschen konnte eine geringere Haarcortisolkonzentration beobachtet werden. Ein



positiver Zusammenhang konnte beim Body-Mass-Index (9,8 Prozent mehr pro 2,5 BMI-Punkte), Taille-Hüft-Verhältnis und dem systolischen Blutdruck gesehen werden. Stalder et al. (2017) zogen das Fazit, dass die Messung der Cortisolkonzentration im Haar eine robuste Methode gegenüber Demographie, Haarkosmetika und Lebensgewohnheiten bieten könnte. Auch in einem Review von Staufenbiel et al. (2013) wurden Geschlecht, Alter und Frequenz der Haarwäschen als mögliche Confounder gehandelt. Hiernach sollte allerdings auch der individuellen Haarwachstumsrate und einem möglichen Auswaschungseffekt Beachtung geschenkt werden. In einer Studie von Rippe et al. (2016) mit 2484 sechsjährigen Kindern wurden bezüglich Haarcortisol die folgenden Prädiktoren untersucht: sozioökonomischer Status, Haarfarbe, Geburtsgewicht, Gestationsalter bei Geburt, BMI, Erkrankungen, Allergien und eingenommene Medikamente. Ein erhöhtes Haarcortisol wurde bei Jungen, höherem BMI, dunklerer Haarfarbe, geringerem Familieneinkommen und mehr Kindern, die von dem Einkommen leben mussten, nachgewiesen. Vor kurzem gewaschenes Haar zeigte geringere Haarcortisol-Level. Bezüglich des Alters ergab sich kein signifikanter Effekt. Rippe et al. (2016) verwiesen zusammenfassend darauf, dass Geschlecht, BMI, Einkommen, Anzahl der Personen im Haushalt, Haarfarbe und Zeit seit der letzten Haarwäsche als Prädiktoren beachtet werden sollten. Meyer und Novak (2012) verwiesen in ihrem Review darauf, dass eine Verringerung der Cortisolkonzentration im Haar durch ein Auswaschen durch Wasser und Shampoo oder eine Zersetzung durch UV-Strahlung erfolgen würde. Auch Stalder, Steudte, Miller et al. (2012) betonten die Wichtigkeit bei der Erhebung Informationen bezüglich Haarwäschen und Jahreszeiten zu sammeln, da im Sommer ein erniedrigtes Cortisol und im Winter ein erhöhtes Cortisol beobachtet werden könnte und dadurch möglichen störenden Einflüssen Berücksichtigung geschenkt werden könnte. Aus einem Review von Stalder und Kirschbaum (2012) ging bei der Untersuchung möglicher Störgrößen hervor, dass Haarfarbe, Haarstruktur, Haarwäschen (bei einer proximalen Haarprobe) und Medikamente keinen Einfluss auf die Cortisolkonzentration im Haar hatten. Ein klarer Einfluss zeigte sich bei BMI, Körperfett und abdominellem Übergewicht. Alter und Geschlecht wurden als mögliche Confounder gehandelt (Stalder & Kirschbaum, 2012). Russell et al. (2012) fanden bezüglich der Haarfarbe eher keinen Effekt,

allerdings sollte die Frequenz der Haarwäschen erfasst werden. Bei Untersuchungen von Stalder, Steudte, Alexander et al. (2012) konnte ein positiver Zusammenhang von Haarcortisol und BMI bzw. Gewicht aufgezeigt werden, sodass Übergewicht als möglicher Confounder in Betracht gezogen wurde. Keinen Einfluss lieferten hier Geschlecht, Alter und Frequenz der Haarwäschen. Aus einer Studie von Wosu et al. (2015) mit 102 gesunden Erwachsenen ging hervor, dass signifikante Unterschiede bezüglich der Haarstruktur beobachtet werden konnten. Die Haarcortisolkonzentration war höher in eng gelocktem Haar. Kein Unterschied ergab sich bei Geschlecht, Alter, Bildung und Alkoholkonsum.

In vielen Studien wurden auch Rauchen, Kontrazeptiva, Haarbehandlungen (z.B. Färben) und Ethnizität bezüglich ihres Einflusses auf die Haarcortisolkonzentration untersucht. Wegen des Alters und der gleichen Herkunft der Kinder sollen diese Ausführungen hier sehr kurz gehalten werden. In einigen Studien wurden Haarbehandlungen (Gow et al., 2010; Meyer & Novak, 2012; Stalder, Steudte, Miller et al., 2012; Stalder et al., 2017; Staufenbiel et al., 2013; Wosu et al., 2015), Kontrazeptiva (Stalder et al., 2017), Ethnizität (Rippe et al., 2016; Russell et al., 2012; Staufenbiel et al., 2013; Wosu et al., 2015) und Rauchen (Wosu et al., 2015) als mögliche Confounder gehandelt. Russell et al. (2012) beobachteten, dass die Ethnizität mit unterschiedlichen mittleren Haarwachstumsraten verbunden war. Bei Gow et al. (2010) wurde kein Einfluss der natürlichen Haarfarbe nachgewiesen, allerdings war die Cortisolkonzentration geringer, wenn das Haar gefärbt war. In einigen anderen Studien konnte bezüglich Rauchen (Stalder & Kirschbaum, 2012; Stalder, Steudte, Alexander et al., 2012; Stalder et al., 2017), Haarbehandlung (Russell et al., 2012; Stalder & Kirschbaum, 2012; Stalder, Steudte, Alexander et al., 2012) und Kontrazeptiva (Stalder & Kirschbaum, 2012; Stalder, Steudte, Alexander et al., 2012) jedoch kein Einfluss auf die Haarcortisolkonzentration gefunden werden.

Zusammenfassend sollten als mögliche Confounder BMI (bzw. alternativ Übergewicht oder Taille-Hüft-Verhältnis oder systolischer Blutdruck), Geschlecht und Frequenz der Haarwäschen berücksichtigt werden. Hierzu ergaben sich eindeutige Ergebnisse in den meisten Studien und der

Metaanalyse von Stalder et al. (2017). Ein möglicher Einfluss des Alters kann bei vier- und fünfjährigen Kindern vernachlässigt werden, da sich lediglich ein Anstieg der Haarcortisolkonzentration um 0,09 pro zehn Jahren fand. Auch Verzerrungen durch eine Haarbehandlung oder die Einnahme von Kontrazeptiva sind im Vorschulalter sehr unwahrscheinlich und können vernachlässigt werden. Bezüglich der Haarcortisolkonzentration wurden also die Variablen BMI, Geschlecht und Haarwaschfrequenz kontrolliert. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 6 dargestellt.

*Tabelle 6:* Korrelationen der Haarcortisolkonzentrationen im Alter von vier und fünf Jahren mit der Haarwaschfrequenz, dem Geschlecht und dem BMI im Alter von vier und fünf Jahren.

	HCK 4J	HCK 5J
Haarwaschfrequenz	-,302**	-,255**
Geschlecht	-,179	-,345**
BMI 4J	-,014	
BMI 5J		-,175

*Anmerkungen:*  
 Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient bei Haarwaschfrequenz und Geschlecht; Spearman-Rho-Rang-Korrelationskoeffizient bei BMI;  
 Anzahl n=63-76; Signifikanz (2-seitig) \*\*p < 0,05

*Legende:*  
 4J: 4 Jahre (Alter des Kindes)  
 5J: 5 Jahre (Alter des Kindes)  
 BMI: Body-Mass-Index  
 Haarwaschfrequenz: Anzahl der Haarwäschen des Kindes pro Woche  
 HCK: Haarcortisolkonzentration

Es fanden sich (vgl. Tabelle 6) signifikante Korrelationen der Haarwaschfrequenz mit den Haarcortisolkonzentrationen im Alter von vier und fünf Jahren. Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich auch zwischen dem Geschlecht und der Haarcortisolkonzentration im Alter von fünf Jahren. Der BMI ergab keine Korrelation mit der Haarcortisolkonzentration. Bei der Prüfung der Hypothesen (b) und (c) sollten aufgrund dieser Ergebnisse die Haarwaschfrequenz und das Geschlecht als Kontrollvariablen einbezogen werden.

#### 4.3.3 Intelligenzlevel für Einschluss bzw. Ausschluss

Für die Bestimmung des Intelligenzlevels wurden bei den Kindern im Alter von fünf Jahren vier Untertests der deutschen Version des „Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III (WPPSI-III)“ von Petermann (2009) erhoben. Es erfolgte die Testung des Verständnisses von Wörtern, des Wortschatzes, beim Figuren legen und beim Matrizen-Test. Diese Untertests zeigten die höchste Zuverlässigkeit und Gültigkeit in Bezug auf die verbale und handlungsbezogene Intelligenz (Petermann, 2009). In der durchgeführten Studie dienten diese Tests der Erhebung des kindlichen Intelligenzquotienten. Kinder mit einem Intelligenzquotienten unter 80 wurden ausgeschlossen.

#### 4.3.4 Oppositionelle Symptomatik als Kontrollvariable

Symptome des oppositionellen Trotzverhaltens und der Störung des Sozialverhaltens wurden an Hand der deutschen Version eines Fremdbeurteilungsbogens aus dem DISYPS-II erhoben (Döpfner, Görtz-Dorten et al., 2008). Der von den Müttern ausgefüllte „FBB-SSV“ erfasst oppositionell-aggressives und dissozial-aggressives Verhalten entsprechend der ICD-10. Die Skala zeigte eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs alpha: 0,91) und Validität in Bezug auf die Unterscheidung von Kindern mit den entsprechenden Verhaltensweisen und Kontrollen (Görtz-Dorten, Ise, Hautmann, Walter & Döpfner, 2014).

#### 4.3.5 Ängstliche und depressive Symptomatik als Kontrollvariable

Die deutsche Version der „Child Behavior Checklist (CBCL4-18)“ für ein Alter von vier bis 18 Jahren von Döpfner, Schmeck, Berner, Lehmkuhl und Poustka (1994) wurde zur Erhebung von ängstlichen und depressiven Symptomen eingesetzt. Die Skala wird häufig in Studien verwendet. Sie zeigte gute psychometrische Kennwerte (Döpfner et al., 1994).

#### 4.3.6 Weitere Kontrollvariablen

Als weitere Kontrollvariablen wurden das Geschlecht des Kindes, das Alter von Eltern und Kindern und das Bildungsniveau der Eltern eingesetzt. In den

Analysen wird außerdem die Haarwaschfrequenz kontrolliert (vgl. Kapitel 4.3.2). Die Anzahl der Haarwäschen des Kindes pro Woche und das Bildungsniveau der Eltern wurden in einem Interview erfragt.

#### **4.4 Statistische Auswertungsverfahren**

Zunächst wurden für die Bestimmung der bivariaten Zusammenhänge die Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren, den ADHS-Symptomen, den Unaufmerksamkeits-Symptomen, sowie den Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen im Alter von jeweils vier und fünf Jahren mit den Variablen Geschlecht, Schulbildung der Mutter, oppositionelle Symptome und ängstlich/depressive Symptome bestimmt. Dadurch sollten mögliche statistisch zu kontrollierende Variablen identifiziert werden.

In einem weiteren Schritt wurden die Korrelationen von ADHS-Symptomen, Unaufmerksamkeits-Symptomen, sowie hyperaktiv-impulsiven Symptomen im Alter von vier Jahren mit ADHS-Symptomen, Unaufmerksamkeits-Symptomen, sowie hyperaktiv-impulsiven Symptomen im Alter von fünf Jahren berechnet, um die Stabilität der Symptome zu eruieren.

Im Anschluss erfolgte die Bestimmung der Stabilität der Cortisolkonzentration im Haar zwischen vier und fünf Jahren durch die Berechnung der Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson zwischen der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und der Haarcortisolkonzentration im Alter von fünf Jahren (Hypothese (a)). Anschließend erfolgte mit Hilfe einer hierarchischen multiplen Regressionsanalyse die Untersuchung der Hypothese (b), also der Frage, ob der Anstieg der ADHS-Symptome des Kindes zwischen vier und fünf Jahren durch die Haarcortisolkonzentration des Kindes im Alter von vier Jahren vorhergesagt werden kann. In einem ersten Schritt erfolgte hier die Herauspartialisierung der ADHS-Symptome im Alter von vier Jahren (Modellierung der ADHS-Symptomentwicklung zwischen vier und fünf Jahren) und im zweiten Schritt die Adjustierung der Kontrollvariablen Geschlecht des Kindes, Schulbildung der Mutter und oppositionelle Symptome. Im letzten Schritt der Regressionsanalyse wurde der Haarcortisolkonzentrationswert im Alter von vier Jahren in die Regressionsgleichung aufgenommen. Durch die statistischen Änderungskennwerte nach diesem letzten Schritt wurde die

Hypothese (b) getestet. Die gleiche Vorgehensweise wurde bei der Untersuchung der Hypothese (c) angewendet, also der Frage, ob ein Anstieg der unaufmerksamen und der hyperaktiv-impulsiven Symptome zwischen vier und fünf Jahren durch die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren vorhergesagt werden kann. Ein Ergebnis wurde als signifikant angesehen, wenn  $p < .05$  war und als tendenziell, wenn  $p < .10$ . Alle Berechnungen erfolgten mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20, IBM.

## 5 Ergebnisse

Zuerst erfolgt die Bestimmung der Kontrollvariablen und anschließend werden die Hypothesen geprüft.

### 5.1 Zusammenhänge der Cortisolkonzentration im Haar und der ADHS-Symptome mit den Kontrollvariablen

Das Geschlecht des Kindes, die Schulbildung der Mutter, oppositionelle und ängstliche/depressive Symptome des Kindes sollten als Kontrollvariablen bei den Analysen der Hypothesen berücksichtigt werden, falls signifikante Zusammenhänge mit der Cortisolkonzentration im Haar und den ADHS-Symptomen bestehen. Es wurden daher die Zusammenhänge zwischen der Haarcortisolkonzentration (HCK) und den ADHS-Symptomen mit den o.g. Kontrollvariablen berechnet. Tabelle 7 enthält die Korrelationskoeffizienten.

*Tabelle 7:* Korrelationen der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und der ADHS-Symptome, Unaufmerksamkeits-Symptome, sowie Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome im Alter von vier und fünf Jahren mit den Kontrollvariablen.

	Geschlecht	Schulb. d. Mutter	Oppos. Sympt. 4J	Angst/ Depression 4J
HCK 4J	-,179	-,021	-,289**	-,104
ADHS gesamt 4J	-,208*	-,304**	,348**	,240*
ADHS unauf. 4J	-,225*	-,382**	,285**	,319**
ADHS hyp./imp. 4J	-,138	-,192	,340**	,164
ADHS gesamt 5J	-,195*	-,328**	,205*	,061
ADHS unauf. 5J	-,177	-,309**	,211*	,036
ADHS hyp./imp. 5J	-,164	-,276**	,186	,078

**Anmerkungen:**

Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient; Anzahl n=71-73; Signifikanz (2-seitig) \*p < 0,1 \*\*p < 0,05

**Legende:**

4J: 4 Jahre

5J: 5 Jahre

ADHS hyp./imp.: Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome

ADHS unauf.: Unaufmerksamkeits-Symptome

HCK: Haarcortisolkonzentration

Oppos. Sympt.: Oppositionelle Symptome

Schulb. d. Mutter: Schulbildung der Mutter

*Tabelle 8:* Korrelationen der ADHS-Symptome, Unaufmerksamkeits-Symptome, sowie Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome im Alter von vier Jahren mit den entsprechenden Symptomen im Alter von fünf Jahren.

	ADHS gesamt 5J	ADHS unauf. 5J	ADHS hyp./imp. 5J
ADHS gesamt 4J	,797***	,630***	,763***
ADHS unauf. 4J	,647***	,641***	,545***
ADHS hyp./imp. 4J	,800***	,556***	,821***

**Anmerkungen:**

Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient; Anzahl n=73; Signifikanz (2-seitig) \*\*\*p < 0,001

**Legende:**

4J: 4 Jahre

5J: 5 Jahre

ADHS hyp./imp.: Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome

ADHS unauf.: Unaufmerksamkeits-Symptome

In den Hypothesen (b) und (c) stellte die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren den Prädiktor dar und die ADHS-Symptome im Alter von fünf Jahren bildeten das Kriterium. Die Kontrollvariablen, die tendenziell ( $p < .10$ ) oder signifikant ( $p < .05$ ) mit dem Prädiktor oder dem Kriterium der Hypothesen (b) und (c) korrelierten, sollten bei der Prüfung der Hypothesen statistisch kontrolliert werden. Die ADHS-Symptome im Alter von fünf Jahren korrelierten mit dem Geschlecht des Kindes, der Schulbildung der Mutter und mit dem oppositionellen Verhalten des Kindes im Alter von vier Jahren (vgl. Tabelle 7). Bezüglich der Unaufmerksamkeits-Symptome im Alter von fünf Jahren ließ sich



ein Zusammenhang mit der Schulbildung der Mutter und oppositionellem Verhalten beobachten. Hyperaktiv-impulsive Symptome im Alter von fünf Jahren korrelierten mit der Schulbildung der Mutter. Des Weiteren korrelierte die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren signifikant mit oppositionellen Symptomen im Alter von vier Jahren. Daraus folgte, dass bei den Analysen von Hypothese (b) und (c) das Geschlecht, die Schulbildung der Mutter und oppositionelle Symptome als Kontrollvariablen einbezogen wurden. Zur Modellierung des Anstiegs der ADHS-Symptomatik zwischen vier und fünf Jahren wurde in der Regressionsanalyse für die ADHS-Symptome im Alter von vier Jahren adjustiert.

### **5.2 Prüfung der Hypothese (a)**

In die Untersuchung der Hypothese (a) „Wie stabil ist die Cortisolkonzentration im Haar zwischen vier und fünf Jahren?“ gingen die Haarproben von  $n=59$  Kindern ein. Aus den Daten ergab sich eine Korrelation der Haarcortisolkonzentration (bezeichnet als „HCC“ in

Abbildung 3) im Alter von vier Jahren und der Haarcortisolkonzentration im Alter von fünf Jahren von  $r = .53$  mit einer Signifikanz von  $p < .001$ . In

Abbildung 3 wurde der stabile Zusammenhang graphisch dargestellt. Es zeigte sich eine positive Korrelation, was bedeutet, dass Kinder mit überdurchschnittlichen Werten in der Variable Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren auch überdurchschnittliche Werte in der Variable Haarcortisolkonzentration im Alter von fünf Jahren zeigten bzw. Kinder mit unterdurchschnittlichen Werten im Alter von vier Jahren auch unterdurchschnittliche Werte im Alter von fünf Jahren aufwiesen. Hypothese (a) konnte bestätigt werden: Die Haarcortisolkonzentration zeigt zwischen vier und fünf Jahren eine signifikante, hohe Stabilität.

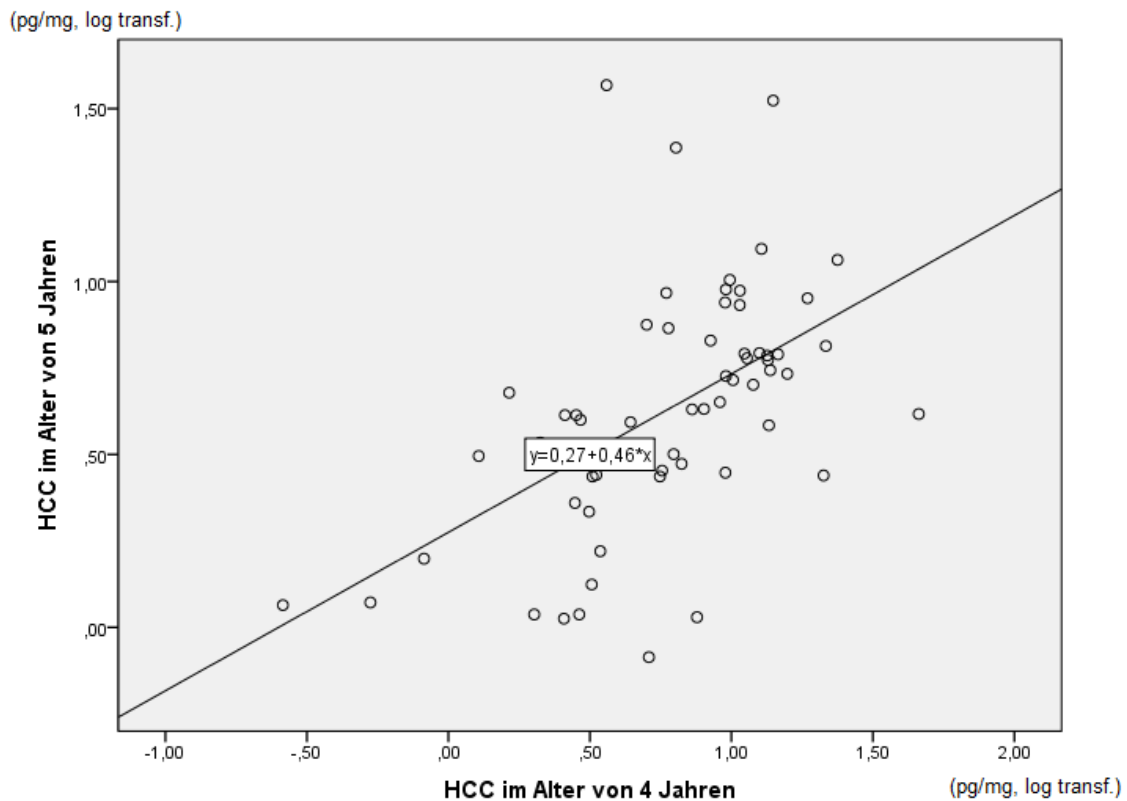


Abbildung 3: Stabilität der Haarcortisolkonzentrationen im Alter von vier und fünf Jahren.

### 5.3 Prüfung der Hypothese (b)

Im Folgenden wurde geprüft, ob eine Vorhersage des Verlaufs der ADHS-Symptome zwischen vier und fünf Jahren durch die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren möglich sei. Hierbei wurden erstens die Stabilität der ADHS-Symptome und zweitens die Kontrollvariablen Geschlecht, oppositionelles Verhalten, Schulbildung der Mutter, sowie die Frequenz der Haarwäschen kontrolliert.

Tabelle 9 enthält zur genaueren und ergänzenden Übersicht nochmals die Interkorrelationen aller Variablen, die in die Regressionsgleichung zur Analyse der Hypothese (b) einbezogen wurden. Die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren korrelierte signifikant mit oppositionellem Verhalten des Kindes im Alter von vier Jahren und der Frequenz der Haarwäschen. Die ADHS-Symptome im Alter von fünf Jahren korrelierten mit ADHS-Symptomen im Alter von vier Jahren, dem Geschlecht des Kindes, der Schulbildung der Mutter und oppositionellem Verhalten des Kindes im Alter von vier Jahren. Der

querschnittliche Zusammenhang ergab keine signifikante Korrelation der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren mit den ADHS-Symptomen im Alter von vier Jahren.

*Tabelle 9:* Bivariate Korrelationen der Kontrollvariablen mit Prädiktor- und Kriteriumsvariablen der Regressionsgleichung zu Hypothese (b).

	ADHS gesamt 4J	Geschlecht	Schulb. d. Mutter	Oppos. Sympt. 4J	Angst/ Depression 4J	Haar- wasch- frequenz
HCK 4J	-,054	-,179	-,021	-,289**	-,104	-,300**
ADHS gesamt 5J	,797***	-,195*	-,328**	,205*	,061	,120

*Anmerkungen:*  
 Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient; Anzahl n=71-73; Signifikanz (2-seitig) \*p < 0,1 \*\*p < 0,05 \*\*\*p < 0,001  
*Legende:*  
 4J: 4 Jahre  
 5J: 5 Jahre  
 HCK: Haarcortisolkonzentration  
 Oppos. Sympt.: Oppositionelle Symptome  
 Schulb. d. Mutter: Schulbildung der Mutter

*Tabelle 10:* Multiple Regressionsanalyse zu ADHS-Symptomen im Alter von fünf Jahren und Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren mit einbezogenen Kontrollvariablen.

Schritt	R	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderungsstatistiken				
			Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,823	,672	,677	142,278	1	68	,000
2	,835	,674	,021	1,124	4	64	,353
3	,851	,698	,027	6,108	1	63	,016

**Eingegebene Variablen:**

Abhängige Variable: ADHS-Symptome gesamt 5 Jahre (Kriterium)

Schritt 1: ADHS-Symptome 4 Jahre

Schritt 2: Geschlecht, Schulbildung der Mutter, oppositionelle Symptome, Haarwaschfrequenz

Schritt 3: Haarcortisolkonzentration 4 Jahre (Prädiktor)

**Legende:**

df1, df2: Freiheitsgrade der F-Statistik

Korrigiertes R<sup>2</sup>: Korrigierter Determinationskoeffizient

R: multiple Korrelation

Sig. Änderung in F: Signifikante Änderung in F

Aus Tabelle 10 folgt, dass bei der multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium (ADHS-Symptome im Alter von fünf Jahren) in einem ersten Schritt bereits 67,7 Prozent der Varianz alleine durch die ADHS-Symptome im Alter von vier Jahren erklärt werden konnten. In einem zweiten Schritt konnten durch die Einbeziehung der Kontrollvariablen Geschlecht, Schulbildung der Mutter, oppositionelle Symptome und Haarwaschfrequenz weitere 2,1 Prozent der Varianz aufgeklärt werden, obwohl diese Änderung nicht signifikant war. Im letzten Schritt konnte der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren eine Änderung der Varianz von 2,7 Prozent zugeschrieben werden. Dieser zusätzliche Beitrag zur Varianzaufklärung zeigte sich mit  $p = .016$  signifikant.

Der standardisierte Koeffizient Beta betrug nach Kontrolle der ADHS-Symptome im Alter von vier Jahren, des Geschlechts, des oppositionellen Verhaltens, der Schulbildung der Mutter und der Haarwaschfrequenz für die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren  $-.183$  ( $p = .016$ ). Es konnte somit eine signifikante negative Korrelation beobachtet werden. Je geringer die Cortisolkonzentration im Haar im Alter von vier Jahren war, desto mehr nahmen die ADHS-Symptome des Kindes zwischen vier und fünf Jahren zu. Hypothese (b) konnte somit bestätigt werden: Eine geringe Cortisolkonzentration im Haar kann die Entwicklung von ADHS-Symptomen zwischen dem Alter von vier und fünf Jahren vorhersagen.

#### **5.4 Prüfung der Hypothese (c) – Unaufmerksamkeits-Symptome**

Nun wurde geprüft, ob eine mögliche Vorhersage des Verlaufs der Unaufmerksamkeits-Symptome zwischen vier und fünf Jahren durch die

Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren getroffen werden konnte. Es wurden die Stabilität der Unaufmerksamkeits-Symptome und die Kontrollvariablen Geschlecht, oppositionelles Verhalten, Schulbildung der Mutter und Haarwaschfrequenz kontrolliert.

Tabelle 11 zeigt zur genaueren und ergänzenden Übersicht die Interkorrelationen aller Variablen, die in die Regressionsgleichung zur Analyse der Hypothese (c) – Unaufmerksamkeits-Symptome einbezogen wurden. Eine signifikante Korrelation war zwischen der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und oppositionellem Verhalten des Kindes im Alter von vier Jahren, sowie der Haarwaschfrequenz zu beobachten. Die Unaufmerksamkeits-Symptome im Alter von fünf Jahren korrelierten mit den Unaufmerksamkeits-Symptomen im Alter von vier Jahren, der Schulbildung der Mutter und oppositionellem Verhalten des Kindes im Alter von vier Jahren. Es existierte keine signifikante Korrelation der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und der Unaufmerksamkeits-Symptome im Alter von vier Jahren.

*Tabelle 11:* Bivariate Korrelationen der Kontrollvariablen mit Prädiktor- und Kriteriumsvariablen der Regressionsgleichung zu Hypothese (c) – Unaufmerksamkeits-Symptome.

	ADHS unauf. 4J	Geschlecht	Schulb. d. Mutter	Oppos. Sympt. 4J	Angst/ Depression 4J	Haar- wasch- frequenz
HCK 4J	-,043	-,179	-,021	-,289**	-,104	-,300**
ADHS unauf. 5J	,641***	-,177	-,309**	,211*	,036	,120

*Anmerkungen:*  
 Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient; Anzahl n=71-73; Signifikanz (2-seitig) \*p < 0,1 \*\*p < 0,05 \*\*\*p < 0,001

*Legende:*  
 4J: 4 Jahre  
 5J: 5 Jahre  
 ADHS unauf.: Unaufmerksamkeits-Symptome  
 HCK: Haarcortisolkonzentration  
 Oppos. Sympt.: Oppositionelle Symptome  
 Schulb. d. Mutter: Schulbildung der Mutter

**Tabelle 12:** Multiple Regressionsanalyse zu Unaufmerksamkeits-Symptomen im Alter von fünf Jahren und Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren mit einbezogenen Kontrollvariablen.

Schritt	R	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderungsstatistiken				
			Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,681	,456	,464	58,897	1	68	,000
2	,690	,435	,012	,367	4	64	,831
3	,704	,447	,019	2,355	1	63	,130

**Eingegebene Variablen:**  
 Abhängige Variable: Unaufmerksamkeits-Symptome 5 Jahre (Kriterium)  
 Schritt 1: Unaufmerksamkeits-Symptome 4 Jahre  
 Schritt 2: Geschlecht, oppositionelle Symptome, Schulbildung der Mutter, Haarwaschfrequenz  
 Schritt 3: Haarcortisolkonzentration 4 Jahre (Prädiktor)

**Legende:**  
 df1, df2: Freiheitsgrade der F-Statistik  
 Korrigiertes R<sup>2</sup>: Korrigierter Determinationskoeffizient  
 R: multiple Korrelation  
 Sig. Änderung in F: Signifikante Änderung in F

Tabelle 12 ist die multiple Regressionsanalyse für das Kriterium Unaufmerksamkeits-Symptome im Alter von fünf Jahren und den Prädiktor Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren zu entnehmen. Im ersten Schritt konnten durch die Unaufmerksamkeits-Symptome im Alter von vier Jahren 46,4 Prozent der Varianz aufgeklärt werden. Unter Einbeziehung der Kontrollvariablen Geschlecht, oppositionelle Symptome, Schulbildung der Mutter und Haarwaschfrequenz konnten weitere 1,2 Prozent der Varianz erklärt werden. Diese Änderung zeigte sich als nicht signifikant. In einem letzten Schritt wurde die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren in die Regressionsgleichung aufgenommen. Die Haarcortisolkonzentration klärte weitere 1,9 Prozent der Varianz auf. Diese Änderung war nicht statistisch

signifikant. Die Hypothese (c) – Unaufmerksamkeits-Symptome konnte demnach nicht bestätigt werden.

### 5.5 Prüfung der Hypothese (c) – Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome

Im Folgenden wurde analysiert, ob durch die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren der Verlauf der hyperaktiv-impulsiven Symptome zwischen vier und fünf Jahren vorhergesagt werden konnte. Es erfolgte eine Kontrolle der Stabilität der hyperaktiv-impulsiven Symptomatik und der Kontrollvariablen Geschlecht, Schulbildung der Mutter, oppositionelles Verhalten und Haarwaschfrequenz.

Zur genaueren und ergänzenden Übersicht wurden die Interkorrelationen aller Variablen, die in die Regressionsgleichung zur Analyse der Hypothese (c) – Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome einbezogen wurden, in Tabelle 13 dargestellt. Die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren korrelierte signifikant mit oppositionellem Verhalten des Kindes im Alter von vier Jahren und der Frequenz der Haarwäschen. Die Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome im Alter von fünf Jahren korrelierten hoch signifikant mit den Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen im Alter von vier Jahren und signifikant mit der Schulbildung der Mutter. Bei der Betrachtung des Querschnitts war keine signifikante Korrelation zwischen der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und den Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen im Alter von vier Jahren zu beobachten.

*Tabelle 13:* Bivariate Korrelationen der Kontrollvariablen mit Prädiktor- und Kriteriumsvariablen der Regressionsgleichung zu Hypothese (c) – Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome.

	ADHS hyp./imp. 4J	Geschlecht	Schulb. d. Mutter	Oppos. Sympt. 4J	Angst/ Depression 4J	Haar- wasch- frequenz
HCK 4J	-,047	-,179	-,021	-,289**	-,104	-,300**
ADHS hyp./imp. 5J	,821***	-,164	-,276**	,186	,078	,080

**Anmerkungen:**

Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient; Anzahl n=71-73; Signifikanz (2-seitig) \*\*p < 0,05 \*\*\*p < 0,001

**Legende:**

4J: 4 Jahre

5J: 5 Jahre

ADHS hyp./imp.: Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome

HCK: Haarcortisolkonzentration

Oppos. Sympt.: Oppositionelle Symptome

Schulb. d. Mutter: Schulbildung der Mutter

**Tabelle 14:** Multiple Regressionsanalyse zu Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen im Alter von fünf Jahren und Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren mit einbezogenen Kontrollvariablen.

Schritt	R	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderungsstatistiken				
			Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,823	,672	,677	142,350	1	68	,000
2	,849	,700	,045	2,573	4	64	,046
3	,864	,723	,026	6,362	1	63	,014

**Eingegebene Variablen:**

Abhängige Variable: Hyperaktiv-impulsive Symptome 5 Jahre (Kriterium)

Schritt 1: Hyperaktiv-impulsive Symptome 4 Jahre

Schritt 2: Geschlecht, oppositionelle Symptome, Schulbildung der Mutter, Haarwaschfrequenz

Schritt 3: Haarcortisolkonzentration 4 Jahre (Prädiktor)

**Legende:**

df1, df2: Freiheitsgrade der F-Statistik

Korrigiertes R<sup>2</sup>: Korrigierter Determinationskoeffizient

R: multiple Korrelation

Sig. Änderung in F: Signifikante Änderung in F

Der multiplen Regressionsanalyse in Tabelle 14 ist zu entnehmen, dass für das Kriterium Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome im Alter von fünf Jahren und den Prädiktor Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren in einem



ersten Schritt allein durch die hyperaktiv-impulsiven Symptome im Alter von vier Jahren 67,7 Prozent der Varianz erklärt werden konnten. Im zweiten Schritt unter Einbeziehung der Kontrollvariablen Geschlecht, Schulbildung der Mutter, oppositionelle Symptome und Haarwaschfrequenz wurden weitere 4,5 Prozent der Varianz aufgeklärt. Diese Änderung erwies sich als signifikant. In einem letzten Schritt wurde der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren eine 2,6-prozentige Änderung der Varianzaufklärung zugeschrieben. Hier zeigte sich eine signifikante Änderung des F-Wertes ( $p = .014$ ). Nach Herauspartialisierung der Variablen Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome im Alter von vier Jahren, Geschlecht, Schulbildung der Mutter, oppositionelle Symptome und Haarwaschfrequenz konnte für die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren ein standardisierter Koeffizient Beta von  $- .179$  ( $p = .014$ ) beobachtet werden. Es ergab sich demnach ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und dem Anstieg der hyperaktiv-impulsiven Symptome zwischen dem Alter von vier und fünf Jahren. Hypothese (c) – Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome konnte demnach bestätigt werden. Die Entwicklung der hyperaktiv-impulsiven Symptomdomäne zwischen dem vierten und fünften Lebensjahr konnte durch eine geringe Cortisolkonzentration im Haar im Alter von vier Jahren vorhergesagt werden.

## 6 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie diskutiert und mit den Befunden der recherchierten Literatur aus Kapitel 2 verglichen. Anschließend erfolgt die Diskussion von Kritikpunkten und Verbesserungsvorschlägen und abschließend wird ein Ausblick auf weitere sinnvolle Studien gegeben.

### 6.1 Stabilität der Cortisolkonzentration im Haar zwischen vier und fünf Jahren

Bisher wurden keine Studien durchgeführt, die die Cortisolkonzentration im Haar bei ADHS gemessen haben. Aufgrund dieser neuen Untersuchungsmethode wurde in der vorliegenden Arbeit die Stabilität der Haarcortisolkonzentration zwischen vier und fünf Jahren beobachtet. Diese Beobachtung lieferte das Ergebnis einer signifikanten, hohen Stabilität. Dieser Befund deckt sich mit dem einer Längsschnittstudie von Salis et al. (2016) bei Schulkindern mit Externalisierungsproblemen. Salis et al. (2016) konnten eine stabile Cortisolkonzentration im Speichel zwischen sechs und neun Jahren nachweisen. Auch die Externalisierungsprobleme blieben über diese Zeit stabil. Im Vorschulalter untersuchte keine Längsschnittstudie die Stabilität der Cortisolkonzentration. Da die Cortisolkonzentration in der vorliegenden Dissertation im Haar gemessen wurde, wurde nach ähnlichen Befunden bezüglich der Stabilität von Cortisol im Haar gesucht. Von Stalder, Steudte, Miller et al. (2012) konnte in zwei unabhängigen Studien bei gesunden Erwachsenen eine hohe intraindividuelle Stabilität der Haarcortisolkonzentration bei wiederholten Messungen nachgewiesen werden. Die eine Studie zeigte diese hohe Stabilität zwischen zwei Messungen in einem zwölfmonatigen Abstand und die andere Studie wies die hohe Stabilität bei drei sich wiederholenden Messungen im Abstand von zwei bzw. vier Monaten nach. Stalder und Kirschbaum (2012) griffen diese Beobachtungen in einem Review auf und betonten, dass durch die Haarcortisolkonzentration eine höhere intraindividuelle Stabilität beobachtet werden konnte als bei bisherigen Erhebungsmethoden der Cortisolkonzentration. Besonders die Beobachtung von Stalder, Steudte, Miller et al. (2012) zwischen zwei Messungen im Abstand von zwölf Monaten deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit,

denn auch hier wurde die Stabilität in einem Abstand von zwölf Monaten gemessen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass durch den Befund in der vorliegenden Dissertation eine intraindividuelle Stabilität der Cortisolkonzentration im Haar im Vorschulalter nachgewiesen werden konnte. Zuvor konnte eine Stabilität der Cortisolkonzentration im Speichel im Schulalter (Salis et al., 2016) und eine Stabilität der Cortisolkonzentration im Haar bei gesunden Erwachsenen (Stalder, Steudte, Miller et al., 2012) beobachtet werden. Die hohe Stabilität der Haarcortisolkonzentration könnte in den Vorteilen der Methode selbst begründet liegen. Dadurch dass die Haarcortisolkonzentration eine längere Zeitspanne repräsentiert (Russell et al., 2012), ist sie tageszeitlichen Schwankungen weniger unterworfen als z.B. die Speichelcortisolkonzentration. Auch die einfache Aufbewahrung bei Raumtemperatur stellt weniger Angriffspunkte für Verzerrungen dar. Dadurch dass die Sammelmethode nur sehr gering invasiv ist, ist eine Beeinflussung der Cortisolkonzentration durch die Sammlung selbst sehr unwahrscheinlich (Russell et al., 2012). Trotz der Vorteile des Haarcortisols konnte auch bei Salis et al. (2016) eine Stabilität im Speichel bei Externalisierungsproblemen nachgewiesen werden. Aufgrund der gefundenen Beobachtungen könnte eine geringe Haarcortisolkonzentration bereits im Vorschulalter als Methode zur Messung des Biomarkers der ADHS dienen und ein früher Prädiktor für die Entwicklung der ADHS-Symptome sein. Um diese Annahme zu beweisen, müssten jedoch mehr Längsschnittstudien durchgeführt werden, die die Stabilität der Cortisolkonzentration bei der ADHS untersuchen.

## **6.2 Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung von ADHS-Symptomen zwischen dem Alter von vier und fünf Jahren**

Im theoretischen Teil dieser Dissertation in Kapitel 2 wurde bereits ausführlich dargestellt, dass Cortisol als Biomarker der ADHS dienen kann. Da sich die Cortisolkonzentration im Haar als eine valide Methode zur Messung der Langzeitaktivität der HHN-Achse erwies, wie in Kapitel 1.2.3 erläutert wurde, sollte untersucht werden, inwiefern die Haarcortisolkonzentration als Biomarker der ADHS dienen könnte. Es gab bisher nur wenige Studien, die sich mit dem Vorschulalter befassen haben. Die Ergebnisse bezüglich des Basalcortisollevels im Vorschulalter erwiesen sich als inkonsistent. Außerdem lagen zwar viele

Querschnittstudien bezüglich des Zusammenhangs des Basalcortisollevels und der ADHS-Symptome vor, diese ließen allerdings keine Aussage darüber zu, ob sich die ADHS-Symptome vor oder in Folge des reduzierten Basalcortisollevels entwickeln.

Zur genaueren Übersicht der Ergebnisse wurde in der vorliegenden Dissertation ein Blick auf den querschnittlichen Zusammenhang von Haarcortisolkonzentration und ADHS-Symptomen im Alter von vier Jahren geworfen. Bei der Betrachtung des Querschnitts ergab sich keine signifikante Korrelation der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und den ADHS-Symptomen im Alter von vier Jahren. Es konnte somit kein allgemeiner Zusammenhang der Haarcortisolkonzentration und der ADHS nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen aus früheren Studien im Vorschulalter. Saridjan et al. (2014) fanden keine Assoziation von Speichelcortisol und Externalisierungsproblemen im Vorschulalter. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis war laut Saridjan et al. (2014), dass Externalisierungsprobleme überwiegend von Umweltfaktoren abhängig sein könnten. Auch bei Hill-Soderlund et al. (2015) konnte im Vorschulalter kein Zusammenhang von Externalisierungsproblemen und dem Entwicklungsverlauf der Parameter der HHN-Aktivität nachgewiesen werden. Pérez-Edgar et al. (2008) konnten ebenfalls keinen Zusammenhang von Externalisierungssymptomen und morgendlichem Speichelcortisol bei Vorschulkindern aufdecken. Auch bei Spinrad et al. (2009) zeigte sich im Vorschulalter kein Zusammenhang von Cortisolreaktivität und kindlicher Fehlanpassung. Allerdings wiesen die Autoren darauf hin, dass kein methodisch einwandfrei erhobener Wert für das Basalcortisol vorlag und der fehlende Zusammenhang darauf zurückzuführen sein könnte. Abschließend fanden auch Luby et al. (2003) bezüglich der ADHS oder oppositionellem Trotzverhalten und der Cortisolantwort auf Stress keinen Zusammenhang bei Vorschulkindern. In anderen Studien zeigten sich allerdings widersprüchliche Ergebnisse. In einer Metaanalyse von Alink et al. (2008) konnte im Vorschulalter ein Zusammenhang von Externalisierungsproblemen und einem erhöhten Basalcortisol nachgewiesen werden. Laut Alink et al. (2008) könnte Stress in der frühen Kindheit zu einem höheren Basalcortisollevel und später

durch eine Herunterregulierung der HHN-Achse zu einem erniedrigten Basalcortisol führen, was sich dann jedoch erst ab dem Schulalter zeige.

Unsere querschnittlichen Analysen der ersten Untersuchungswelle der Längsschnittstudie „Aufmerksam“ ergaben ebenfalls keinen generellen Zusammenhang zwischen Haarcortisolkonzentration und ADHS-Symptomen. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Geschlechtsdifferenz: Während Haarcortisolkonzentration und ADHS-Symptome bei Jungen negativ korrelierten war bei den Mädchen keine Assoziation vorhanden (Pauli-Pott et al., 2017).

In der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Längsschnittstudie wurde der Frage nachgegangen, ob die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren die Symptomentwicklung der ADHS zwischen dem vierten und fünften Lebensjahr vorhersagt. Es konnte beobachtet werden, dass eine geringe Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren mit einem weiteren Anstieg der ADHS-Symptome zwischen dem Alter von vier und fünf einherging. Dieses Ergebnis erwies sich auch nach der Kontrolle der Kontrollvariablen Geschlecht, oppositionelles Verhalten, Schulbildung der Mutter und Haarwaschfrequenz als signifikant. Im Vorschulalter gab es eine Längsschnittstudie, die den Zusammenhang von Externalisierungsproblemen und Speichelcortisol untersuchte. Saridjan et al. (2014) konnten hier allerdings keine Verbindung im Längsschnitt nachweisen. Die Untersuchungszeitpunkte lagen hier im Alter von eineinhalb und drei Jahren und somit teils deutlich unter dem Alter der in der Dissertation untersuchten Altersperiode zwischen vier und fünf Jahren. Außerdem wurde die Cortisolkonzentration im Speichel gemessen, was lediglich eine Momentaufnahme der HHN-Aktivität darstellt und somit für die Langzeit-Aktivität schlecht geeignet ist. Dies könnten mögliche Erklärungen dafür sein, dass sich kein Zusammenhang von Externalisierungsproblemen und Cortisolkonzentration im Längsschnitt finden ließ. Eine Längsschnittstudie im Schulalter von Salis et al. (2016) untersuchte den Zusammenhang der HHN-Achsen-Aktivität und Externalisierungsproblemen (erhoben wurden hier Hyperkinetische Störung und Störung des Sozialverhaltens). Wie auch in der vorliegenden Dissertation fand sich kein querschnittlicher Zusammenhang von Externalisierungsproblemen und Speichelcortisol im Alter von sechs und neun Jahren. Allerdings ging aus der Beobachtung im Längsschnitt hervor, dass eine

geringere Rhythmisierung des Speichelcortisols (flachere Cortisolabnahme über den Tag) im Alter von sechs Jahren mit einem größeren Anstieg von Externalisierungsproblemen zwischen dem sechsten und neunten Lebensjahr einherging als eine steilere Cortisolabnahme. Kinder, die mit neun Jahren vermehrt Externalisierungsprobleme zeigten, wiesen im Alter von sechs Jahren ein geringeres morgendliches Speichelcortisol auf als Kinder, die mit neun Jahren nur wenige Externalisierungsprobleme hatten. Dieses Ergebnis stimmt ebenfalls mit den Beobachtungen der vorliegenden Dissertation überein.

Es gab noch eine weitere Längsschnittstudie im Schul- und Jugendalter, die den Zusammenhang der ADHS und der Reaktivität der HHN-Achse untersuchte. Palma et al. (2015) beobachteten nach einem Stresstest im Follow-up in der ADHS-Gruppe eine geringere Cortisolkonzentration im Speichel im Alter von zehn bis 18 als beim ersten Messzeitpunkt im Alter von sechs bis 14 Jahren. Beim Follow-up konnten bei 75 Prozent der ADHS-Kinder persistierende Symptome und die Entwicklung von den Komorbiditäten oppositionelles Trotzverhalten und Störung des Sozialverhaltens nachgewiesen werden. Laut Palma et al. (2015) war jedoch nicht festzustellen, ob das geringere Cortisollevel in der ADHS selbst oder in den neu entstandenen Komorbiditäten begründet lag. Palma et al. (2015) deuteten ihre Ergebnisse so, dass eine geringere Stressreaktion der HHN-Achse häufiger bei Kindern mit oppositionellem Trotzverhalten auftreten könne, egal ob mit oder ohne Kombination der ADHS. Diese Studie zeigt, dass Komorbiditäten eine große Rolle bezüglich des Zusammenhangs von Cortisolkonzentration und ADHS spielen können. In der vorliegenden Dissertation wurden die Komorbiditäten daher als Kontrollvariablen beachtet.

In einer Metaanalyse von Scassellati et al. (2012) wurde bereits ermittelt, dass sich eine verringerte Basalcortisolkonzentration als Biomarker der ADHS erwies. Auch in einem Review von Corominas et al. (2012) wurde gezeigt, dass ADHS-Kinder ein geringeres Basalcortisol aufwiesen. Isaksson et al. (2012) fanden auch noch nach der Kontrolle von oppositionellem Trotzverhalten und der Störung des Sozialverhaltens einen Zusammenhang von einem geringeren Cortisollevel am Morgen und der ADHS. Bei der Aufteilung der Stichprobe in drei Altersgruppen zeigte sich dieser Zusammenhang hier allerdings erst ab

einem Alter von über zehn Jahren. Dies deckte sich mit Beobachtungen aus einer Metaanalyse von Alink et al. (2008). Im Schulalter ergab sich ein signifikanter Zusammenhang von Externalisierungsproblemen und einer erniedrigten Basalcortisolkonzentration. Im Gegensatz hierzu steht, dass bei Jugendlichen kein Zusammenhang gefunden wurde und bei Vorschulkindern ein erhöhtes Basalcortisol mit Externalisierungsproblemen verbunden war. Dennoch scheinen die Ergebnisse bezüglich des Basalcortisols im Schulalter größtenteils einen Zusammenhang von einer geringeren Basalcortisolkonzentration mit der ADHS zu finden. Im Vorschulalter konnte diese Beobachtung bisher nicht gemacht werden, hier wurde meist kein Zusammenhang gefunden.

Bezüglich der Cortisolreaktivität zeigten sich weniger einheitliche Ergebnisse. Im Vorschulalter konnte bei Luby et al. (2003) und bei Spinrad et al. (2009) kein Zusammenhang von Reaktivität und Externalisierungsproblemen beobachtet werden. Auch im Schulalter ließen sich bei Alink et al. (2008) und bei Imeraj et al. (2012) keine Zusammenhänge nachweisen.

In der vorliegenden Dissertation konnte im Querschnitt kein signifikanter Zusammenhang von Haarcortisolkonzentration und ADHS-Symptomen im Alter von vier Jahren beobachtet werden. Dieser Zusammenhang lag allein bei den Jungen vor (vgl. Pauli-Pott et al., 2017; Schloß et al., 2018). Allerdings konnte unabhängig vom Geschlecht eine negative Korrelation bei der Betrachtung des Längsschnitts gezeigt werden: Je geringer das Cortisollevel im Haar im Alter von vier Jahren war, umso mehr nahmen die ADHS-Symptome des Kindes zwischen vier und fünf Jahren zu. Diese Beobachtung deckt sich vollständig mit den Ergebnissen von Salis et al. (2016), die im Querschnitt ebenfalls keinen Zusammenhang nachweisen konnten, allerdings im Längsschnitt eine Zunahme der Externalisierungssymptome durch die Cortisolkonzentration im Speichel zwischen dem Alter von sechs und neun Jahren vorhersagen konnten. Bezüglich des Längsschnitts konnte somit eine verringerte Aktivität der HHN-Achse beobachtet werden. Diese geringe Aktivität der HHN-Achse bei ADHS wurde von Isaksson et al. (2012) einer reduzierten Erregbarkeit zugeschrieben. Für diese Erklärung spricht, dass bei einigen Kindern mit ADHS eine geringe kognitive Erregung bzw. Vigilanz bei neuropsychologischen und

neurophysiologischen Messungen beobachtet wurde (Buyck & Wiersema, 2014; Kuntsi et al., 2010). Auch Pauli-Pott und Becker (2011) fanden einen zunehmenden Zusammenhang von ADHS-Symptomen mit neuropsychologischen Messungen der kortikalen Erregung und anderen für die ADHS typischen Basisdefizite zwischen drei und sechs Jahren. Diese Defizite wurden vermutlich durch eine Reifungsverzögerung der präfrontalen Hirnschaltkreise bei Kindern mit ADHS verursacht (Castellanos & Tannock, 2002; Shaw et al., 2007). Da die HHN-Achsen-Aktivität die präfrontale Schaltung beeinflusst, könnte spekuliert werden, dass eine geringere Haarcortisolkonzentration diese Verzögerung in einem frühen Stadium anzeigt und somit den ansteigenden ADHS-Symptomen im Vorschulalter vorausgeht.

Obwohl bei Salis et al. (2016) ein übereinstimmendes Ergebnis gefunden werden konnte, bleibt ein Vergleich mit der im Rahmen dieser Dissertation betrachteten Literatur schwierig. Es wurden nur sehr wenige Längsschnittstudien durchgeführt und auch Studien im Vorschulalter waren nicht besonders zahlreich. Sämtliche Messungen beziehen sich vorwiegend – und im Vorschulalter ausschließlich – auf die Cortisolkonzentration im Speichel, die bekanntlich eher eine Momentaufnahme der Cortisolkonzentration darstellt (Russell et al., 2012) und somit für die Messung der Basalaktivität der HHN-Achse weniger nützlich ist. Die Messung der Cortisolkonzentration im Haar ist laut Russell et al. (2012) besser für die Langzeit-Aktivität der HHN-Achse geeignet. Northover et al. (2016) nahmen an, dass Inkonsistenzen bezüglich des Zusammenhangs der HHN-Achse und der ADHS zumindest teilweise auf vorliegende Komorbiditäten zurückzuführen seien. Dies könnte eine weitere Erklärung für uneinheitliche Ergebnisse darstellen, da in vielen Studien die Komorbiditäten weder erfasst noch kontrolliert wurden. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Dissertation die Komorbiditäten kontrolliert. Auch ein möglicher Einfluss des Geschlechts sollte in Betracht gezogen werden. Die Befunde bezüglich des Geschlechts erwiesen sich als sehr inkonsistent, daher ist nicht auszuschließen, dass Geschlechtsunterschiede in den Stichproben für die Inkonsistenzen der Ergebnisse der betrachteten Literatur verantwortlich sein könnten. In vielen Studien wurde das Geschlecht nicht kontrolliert und einige Studien befassten sich ausschließlich mit Jungen. In der vorliegenden Dissertation wird das Geschlecht daher als Kontrollvariable berücksichtigt. Eine



weitere Erklärung für uneinheitliche Befunde könnte auf die ätiologische und phänotypische Heterogenität der ADHS zurückzuführen sein, wobei es zu Moderatoreffekten anderer Variablen kommen könnte, durch die homogenere Untergruppen beschrieben werden könnten. Eine geringe Haarcortisolkonzentration könnte im Vorschulalter auch auf eine ADHS-bezogene neurobiologische Abweichung hindeuten, bevor die phänotypischen komplexen Verhaltensweisen der Krankheit im weiteren Verlauf entstehen. Die ADHS bleibt eine multifaktorielle Erkrankung, deren Entstehung nicht durch einen einzelnen Risikofaktor erklärt werden kann, sondern bei der viele verschiedene Risikofaktoren alle zum gleichen klinischen Erscheinungsbild führen können (Thapar & Cooper, 2016). Vielleicht wurden noch nicht alle Risikofaktoren erkannt und fanden somit bei der Studiendurchführung keine Berücksichtigung, was zu einem Verfälschen der Ergebnisse führen könnte. Bezüglich der phänotypischen Unterschiede werden im folgenden Kapitel die Beobachtungen bezüglich der Symptomdomänen diskutiert.

### **6.3 Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung der Symptomdomänen, d.h. der Hyperaktivität und Impulsivität und der Unaufmerksamkeit**

Da bei der ADHS unterschiedliche Symptomdomänen existieren, wurde in der vorliegenden Dissertation untersucht, ob durch die Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren die Entwicklung der Symptomdomänen zwischen vier und fünf Jahren vorhergesagt werden kann. Zuerst wird auf die Unaufmerksamkeits-Symptome eingegangen und anschließend auf die Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome.

#### **6.3.1 Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung der Unaufmerksamkeits-Symptome**

In der vorliegenden Arbeit wurde zur genaueren Übersicht der Querschnitt untersucht. Es konnte keine signifikante Korrelation der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und der Unaufmerksamkeits-Symptome im Alter von vier Jahren beobachtet werden. Bezüglich der unaufmerksamen Symptomdomäne lieferte die Literaturrecherche widersprüchliche Ergebnisse. Es konnte keine Studie gefunden werden, die die

Symptomdomänen im Vorschulalter berücksichtigte. Der fehlende Zusammenhang im Querschnitt deckt sich jedoch mit Beobachtungen im Schul- und Jugendalter. Bei Isaksson et al. (2012) konnte kein Effekt der Subtypen auf den Cortisolspiegel beobachtet werden. Auch bei Hastings et al. (2009) und bei Palma et al. (2012) fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Subtypen bezüglich der Cortisolkonzentrationen. Beobachtungen aus den folgenden Studien im Schul- und Jugendalter zeigten allerdings einen Zusammenhang der Unaufmerksamkeits-Symptome und der Cortisolkonzentration. Northover et al. (2016) konnten beim unaufmerksamen Subtyp einen Zusammenhang mit einem geringeren Basalcortisol im Speichel nachweisen. Auch Maldonado et al. (2009) fanden beim unaufmerksamen Subtyp ein erniedrigtes Cortisol im Vergleich zu gesunden Kindern. Bei einer Untersuchung von Pesonen et al. (2011) bezüglich der Reaktivität der HHN-Achse konnte eine reduzierte Stressantwort bei achtjährigen Jungen und Mädchen vom unaufmerksamen Subtyp beobachtet werden. Bei van West et al. (2009) fand sich jedoch bei Kindern vom unaufmerksamen Subtyp eine erhöhte Cortisolreaktivität auf Stress. Die Studienergebnisse bezüglich eines gefundenen Zusammenhangs der Cortisolkonzentration und der Unaufmerksamkeits-Symptome sind somit inkonsistent.

Bei der Betrachtung des Längsschnitts konnte die Haarcortisolkonzentration nicht als Prädiktor für die Entwicklung der Unaufmerksamkeits-Symptome bestätigt werden. Es war daher keine Vorhersage der Entwicklung der unaufmerksamen Symptomdomäne zwischen dem Alter von vier und fünf Jahren durch eine geringe Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren zu erkennen. Der Vergleich mit Beobachtungen aus der durchgeführten Literaturrecherche gestaltet sich schwierig, da es weder Untersuchungen bezüglich der Symptomdomänen im Vorschulalter noch Längsschnittstudien gab. Im Querschnitt ließ sich jedoch auch bei Isaksson et al. (2012), Palma et al. (2012) und Hastings et al. (2009) kein Zusammenhang der Cortisolkonzentration mit den Unaufmerksamkeits-Symptomen beobachten.

Abschließend ist anzumerken, dass die Verbindung der Unaufmerksamkeits-Symptome mit Merkmalen der HHN-Achse weiterhin unklar erscheint. Es lagen keine Studien im Vorschulalter vor und Beobachtungen wurden auch lediglich

bezüglich des Querschnitts ausgewertet. Der fehlende Zusammenhang in der vorliegenden Dissertation könnte darin begründet liegen, dass sich die ADHS im Vorschulalter insbesondere durch Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome auszeichnet und die Unaufmerksamkeits-Symptome erst im Schulalter deutlicher werden. Daher könnte es sein, dass die Unaufmerksamkeits-Symptome im Vorschulalter schwerer zu messen sind. Des Weiteren könnten sich undeutliche Studienergebnisse auf die Erhebungsmethode des Cortisols im Speichel zurückführen lassen, da durch das Speichelcortisol nur eine kurze Momentaufnahme der HHN-Aktivität repräsentiert wurde. Geschlechtsunterschiede können auch bezüglich der Symptomdomänen eine Rolle spielen, denn bei Pesonen et al. (2011) wurden bei Jungen und Mädchen unterschiedliche Stressreaktionen beobachtet: Jungen mit vorwiegend unaufmerksamer Symptomatik der ADHS zeigten eine geringere Cortisolantwort während des Stresstests, während Mädchen vom vorwiegend unaufmerksamen Typ vor dem Stresstest höhere Cortisollevel aufwiesen, die während und nach dem Stresstest schneller fielen. Aus diesem Grund sollte auch – wie in der vorliegenden Dissertation geschehen – das Geschlecht kontrolliert werden. Auch die Kontrolle der Komorbiditäten soll an dieser Stelle nochmals erwähnt werden, denn auch bezüglich der Symptomdomänen könnte ein Nichtbeachten der Komorbiditäten zu verzerrten Ergebnissen führen. Die Stichprobengröße könnte in einigen Studien auch zu klein gewesen sein, um einen Zusammenhang nachweisen zu können bzw. in manchen Studien wurde deswegen auf die genauere Betrachtung der Symptomdomänen verzichtet, da eine sehr kleine Stichprobe keine aussagekräftigen Ergebnisse liefern könnte. Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage und der fehlenden Signifikanz in der vorliegenden Dissertation kann keine sichere Aussage bezüglich eines Zusammenhangs der Cortisolkonzentration und der Unaufmerksamkeits-Symptome getroffen werden. Die Haarcortisolkonzentration ist nach der vorliegenden Dissertation kein Prädiktor für die Entwicklung der Unaufmerksamkeits-Symptome.

### 6.3.2 Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung der Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome

Bei der Betrachtung des Querschnitts ergab sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und den Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen im Alter von vier Jahren. Die Literaturrecherche lieferte keine Studie, in der die Symptomdomänen im Vorschulalter beachtet wurden. Bei Isaksson et al. (2012) konnte im Schul- und Jugendalter kein Zusammenhang von Subtypen und Cortisolkonzentration im Speichel gefunden werden. Und auch Pesonen et al. (2011) fanden keinen Zusammenhang von Hyperaktivitätssymptomen und einer reduzierten Stressantwort. Dies deckt sich zwar mit dem Ergebnis in der vorliegenden Dissertation, allerdings ergaben sich im Schul- und Jugendalter größtenteils einheitliche Befunde bezüglich eines Zusammenhangs einer geringeren Cortisolkonzentration bei Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen. Da dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit im Längsschnitt beobachtet werden konnte, wird auf diese Studien bei der folgenden Betrachtung des Längsschnitts eingegangen.

Bei der längsschnittlichen Untersuchung konnte die Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung der Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome bestätigt werden. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren und dem Anstieg der hyperaktiv-impulsiven Symptome zwischen dem Alter von vier und fünf Jahren. Da die Literaturrecherche keine Längsschnittstudien und keine Studien im Vorschulalter hervorbrachte, wurden zur Diskussion der Ergebnisse Querschnittstudien im Schul- und Jugendalter herangezogen. Wie bereits erwähnt, ergaben sich hier größtenteils einheitliche Befunde, die einen Zusammenhang einer geringeren Cortisolkonzentration mit Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen zeigten. Aus der Metaanalyse von Scassellati et al. (2012) ging hervor, dass die Schwere der Hyperaktivität mit der Aktivität der HHN-Achse assoziiert war. Ma et al. (2011) fanden bei Kindern vom hyperaktiv-impulsiven Subtyp ein signifikant geringeres Cortisol im Plasma als beim unaufmerksamen und kombinierten Subtyp. Auch Maldonado et al. (2009) konnten beim hyperaktiv-impulsiven Typ ein signifikant stärker reduziertes

Cortisollevel im Speichel im Vergleich zu Gesunden und der Subgruppe vom unaufmerksamen Typ nachweisen. Ein Review von Corominas et al. (2012) zeigte ebenfalls einen Zusammenhang einer niedrigeren Cortisolkonzentration beim hyperaktiven und beim kombinierten Subtyp im Vergleich zum unaufmerksamen Typ. Bei Northover et al. (2016) konnte auch ein Zusammenhang eines geringeren Basalcortisols mit dem hyperaktiv-impulsiven Subtyp beobachtet werden. Im Review von Fairchild (2012) wurde ebenfalls besonders in Studien mit schwerer Hyperaktivität ein reduziertes oder fehlreguliertes Basalcortisol aufgedeckt. Blomqvist et al. (2007) beobachteten auch einen Zusammenhang von einem signifikant niedrigeren Cortisollevel 30 Minuten nach dem Aufwachen und dem hyperaktiv-impulsiven Subtyp. Und auch bei van West et al. (2009) zeigten sich Hyperaktivitätssymptome in einem klaren Zusammenhang zu einer verringerten Cortisolreaktivität. Diese zahlreichen Befunde deckten sich mit dem signifikanten Ergebnis der vorliegenden Arbeit.

Abschließend ist anzumerken, dass besonders bei einer hyperaktiven und impulsiven Symptomatik eine Hyporeaktivität der HHN-Achse oder ein geringeres Basalcortisol zu beobachten war. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Beobachtung im Längsschnitt ebenfalls bestätigt werden. Da bisher keine Studien im Vorschulalter und keine Beobachtungen im Längsschnitt-Design bezüglich des Zusammenhangs der Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome und der Cortisolkonzentration durchgeführt wurden, bleibt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse schwierig. Trotz der Erhebungsmethode des Cortisols im Speichel und der dadurch bedingten kurzen Momentaufnahme der HHN-Aktivität konnte in den meisten Studien ein Zusammenhang einer erniedrigten Cortisolkonzentration und Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen gefunden werden. Da Geschlechtsunterschiede und Komorbiditäten eine wichtige Rolle spielen können, sollten diese immer kontrolliert werden. Dies ist jedoch nicht in allen Studien geschehen. Wie bereits bei der Diskussion bezüglich der Unaufmerksamkeits-Symptome erwähnt, ist eine größere Zahl der Stichprobe von Vorteil. In vielen Studien befanden sich mehr Kinder vom hyperaktiv-impulsiven Subtyp als vom unaufmerksamen Subtyp. Vielleicht war die Stichprobengröße für den Nachweis des Zusammenhangs von verringerter Cortisolkonzentration und Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen in den

meisten Studien hier groß genug. Trotz eines fehlenden Zusammenhangs im Querschnitt in der vorliegenden Arbeit ist die Datenlage größtenteils einheitlich. In der vorliegenden Dissertation konnte die Haarcortisolkonzentration als Prädiktor für die Entwicklung der Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome bestätigt werden, was für den bestehenden Zusammenhang einer geringeren Cortisolkonzentration und Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptomen spricht.

#### **6.4 Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge der Studie**

Im Folgenden werden mögliche Kritikpunkte der vorliegenden Arbeit genannt und diesbezügliche Verbesserungsvorschläge aufgezeigt. Obwohl die vorliegende Stichprobengröße bezüglich der Haarcortisolkonzentration vergleichsweise groß ist, hätte eine noch größere Stichprobe eine eingehendere Analyse der verschiedenen Hypothesen ermöglichen können und vielleicht bei der Prüfung jeder Hypothese signifikante Ergebnisse hervorgebracht. Als weiterer Kritikpunkt ist zu nennen, dass sich ein deutlicher Selektionseffekt bezüglich des Geschlechts zeigte. Bei 56,3 Prozent der Jungen ging keine Haarprobe in die Bewertung ein, während bei nur 18,5 Prozent der Mädchen keine Haarprobe gewertet wurde ( $\chi^2(1) = 18,28$ ;  $p < .001$ ). Dieser Unterschied war jedoch auf die verschiedenen Haarfrisuren bei Jungen und Mädchen zurückzuführen, sodass bei vielen Jungen aufgrund der kurzen Haarlänge die Entnahme einer Haarprobe nicht in Betracht gezogen werden konnte. Es lagen letztendlich bei 44 Mädchen und bei 31 Jungen Haarcortisolkonzentrationen vor. Somit ergab sich ein ungleich verteiltes Geschlechtsverhältnis. Da das Geschlecht allerdings als Kontrollvariable bei der Prüfung der Hypothesen beachtet wurde, sollte durch dieses Geschlechtsverhältnis keine Verzerrung der Ergebnisse eingetreten sein und auch der Selektionseffekt konnte durch die Haarfrisuren erklärt werden. Eine weitere Schwierigkeit zeigte sich bezüglich des Zusammenhangs der ADHS-Symptome im Alter von vier und fünf Jahren. Die Korrelation der ADHS-Symptome im Alter von vier Jahren mit den ADHS-Symptomen im Alter von fünf Jahren war sehr hoch, die ADHS-Symptomatik also sehr stabil. Dies führte zur Schwierigkeit der weiteren Aufklärung der Varianz, da bereits ein Großteil durch die Stabilität der Symptome erklärt werden konnte und nicht viel Änderung bzw. Entwicklung eintrat. Eine Ursache für die hohe Stabilität der ADHS-Symptome könnte in den Fragebögen aus Elternsicht und Erziehersicht (FBB-ADHS-V)

begründet liegen. Im Gegensatz zum klinischen Interview (Pre-PACS) wurde im Fragebogen keine zeitliche Angabe gemacht, in welchem Zeitraum die Eltern bzw. Erzieher die Symptomatik beobachtet hatten. Es ist daher möglich, dass Eltern und Erzieher auch weiter zurückliegendes Verhalten beim Ausfüllen des Fragebogens einbezogen haben. In Zukunft sollte deswegen eine genaue zeitliche Angabe für die beobachtete Symptomatik festgelegt werden. Vielleicht hätten auch die Unaufmerksamkeits-Symptome so besser beobachtet werden können, wobei die Erfassung dieser, wie bereits erwähnt, im Vorschulalter generell schwieriger zu sein scheint. Trotz allem konnten die Haarcortisolkonzentrationen bezüglich der Entwicklung der ADHS-Symptome sowie der Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome im Vorschulalter als Prädiktor bestätigt werden und es wurde eine hohe Stabilität der Haarcortisolkonzentration beobachtet.

### **6.5 Ausblick auf die Zukunft**

In der Zukunft sollten die Erkenntnisse der vorliegenden Dissertation bei der Durchführung von weiteren Studien berücksichtigt werden. Es konnte beobachtet werden, dass die Haarcortisolkonzentration beim Auftreten von ADHS-Symptomen im Vorschulalter über einen Ein-Jahres-Verlauf eine hohe, intraindividuelle Stabilität aufwies. Des Weiteren ließen sich Anstiege der ADHS-Symptome sowie der Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome im Vorschulalter durch eine geringere Cortisolkonzentration im Haar voraussagen. Diese Beobachtung konnte bei der alleinigen Betrachtung von Unaufmerksamkeits-Symptomen nicht gemacht werden. Das Messen der Cortisolkonzentration im Haar stellt noch eine recht neue Methode dar, die in Bezug auf die ADHS noch in keiner vorherigen Studie angewandt wurde. Aufgrund der großen Vorteile, die Haarcortisol mit sich bringt, und der vielversprechenden Ergebnisse, die in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe dieser Methode beobachtet wurden, ist davon auszugehen, dass Haarcortisol in der weiteren Zukunft eine große Rolle bei der Untersuchung der Langzeit-Aktivität der HHN-Achse spielen wird. In einigen veröffentlichten Studien konnte eine Bedeutung der Cortisolkonzentration in Zusammenhang mit der ADHS gezeigt werden. Dies ließ sich besonders im Schul- und Jugendalter beobachten, während im Vorschulalter verschiedene Ergebnisse gefunden wurden. Es sollten weitere Studien durchgeführt werden, die die in der vorliegenden Arbeit

gemachten Beobachtungen unterstützen könnten. Dafür sollte man besonders weitere Längsschnittstudien im Vorschulalter durchführen und sich auch der Haarcortisol-Methode bedienen. Des Weiteren sollten auch Untersuchungen durchgeführt werden, die der Ursache der gemachten Beobachtungen auf den Grund gehen. Es sollte somit untersucht werden, warum eine geringere Aktivität der HHN-Achse bei der ADHS gezeigt werden konnte. Abschließend ist festzuhalten, dass Haarcortisol in Bezug auf die ADHS eine vielversprechende Methode darstellt, die nach der Durchführung weiterer Studien in der Zukunft sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie der ADHS eine entscheidende Rolle einnehmen könnte.



## 7 Zusammenfassung und Abstract

Es folgen die Zusammenfassungen der Dissertation in deutscher und englischer Sprache.

### 7.1 Zusammenfassung

**Hintergrund:** In vorausgehenden Studien zeigten sich bezüglich des Zusammenhangs der Aktivität und Reaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bzw. Externalisierungsverhalten besonders im Vorschulalter keine einheitlichen Ergebnisse. In einigen Studien konnten bei Kindern mit ADHS geringere Basalcortisolwerte beobachtet werden. Es wurde vermutet, dass eine geringe Basalcortisolkonzentration ein Biomarker der ADHS ist und daher der sich im Vorschulalter zunehmend etablierenden Symptomatik zeitlich vorausgehen könnte. Die Haarcortisolkonzentration, die die HHN-Achsen-Aktivität valide misst, wurde jedoch nach derzeitigem Stand in diesem Kontext bisher nicht verwendet. Es wurde die Hypothese untersucht, dass die kindliche Haarcortisolkonzentration im Alter von vier Jahren einen Anstieg der ADHS-Symptome über einen zwölf-monatigen Verlauf zwischen dem Alter von vier und fünf Jahren vorhersagt. In weiteren Hypothesen wurden die Haarcortisolkonzentrationen auch bezüglich der Symptomentwicklung der Unaufmerksamkeits-Symptome sowie der Hyperaktivität-Impulsivitäts-Symptome beobachtet. Es wurde auch geprüft, ob die Cortisolkonzentration im Haar zwischen vier und fünf Jahren stabil war.

**Methode:** Die Stichprobe bestand aus n=125 vierjährigen Kindern und deren Familien (inklusive n=64 Kindern mit einer erhöhten ADHS-Symptomatik). Die Kinder wurden an zwei Zeitpunkten untersucht – zuerst im Alter von vier Jahren und anschließend zwölf Monate später im Alter von fünf Jahren. Die ADHS-Symptome wurden mit einem strukturierten klinischen Interview mit der Mutter und mit Fragebögen, die sowohl von Eltern als auch Erziehern ausgefüllt wurden, erhoben. Die Langzeit-Cortisol-Ausschüttung wurde durch die Haarcortisolkonzentration gemessen. Dazu wurde eine Haarprobe von drei Zentimetern des Kopfhaares entnommen. Dies repräsentiert die Cortisolausschüttung über einen Zeitraum von drei Monaten. Eventuelle

Komorbiditäten wurden mit Fragebögen erhoben. Die Forschung für diese Dissertation wurde von Prof. Dr. Katja Becker und Prof. Dr. Ursula Pauli-Pott mit einem Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, Be2573/3-1,2) gefördert.

**Ergebnisse:** Die Cortisolkonzentration im Haar war zwischen vier und fünf Jahren stabil. Nach der Kontrolle von mütterlichem Bildungsniveau, Geschlecht des Kindes, ADHS-Symptomen im Alter von vier Jahren, oppositionellem Verhalten und Haarwaschfrequenz sagte eine geringe Haarcortisolkonzentration einen Anstieg der ADHS-Symptome zwischen dem Alter von vier und fünf Jahren voraus. Eine geringe Haarcortisolkonzentration konnte zwar nicht die Entwicklung der Unaufmerksamkeits-Symptome zwischen vier und fünf Jahren voraussagen, aber einen signifikanten Anstieg der hyperaktiv-impulsiven Symptome.

**Schlussfolgerungen:** Eine geringe Haarcortisolkonzentration könnte auf eine ADHS-bezogene neurobiologische Abweichung hindeuten, bevor die phänotypisch komplexen Verhaltensweisen der Erkrankung im Verlauf auftauchen. Somit wäre eine geringe Haarcortisolkonzentration als Biomarker und früher Prädiktor der ADHS-Symptomentwicklung in Betracht zu ziehen.

## 7.2 Abstract

### **Association between hair cortisol concentration and development of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in preschool years**

**Background:** Previous research on the association between hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity and ADHD/externalizing symptoms yielded inconsistent results particularly in preschool years. Some studies observed lower basal cortisol levels in children with ADHD. It has been suggested that a low concentration of basal cortisol is a biomarker of ADHD. ADHD becomes increasingly prevalent in preschool age and it has been assumed that low basal cortisol level may precede the manifestation of ADHD. The hair cortisol concentration (HCC) which has been shown to validly reflect HPA axis activity, however, has not yet been used in this context. We hypothesized that the children's HCC at the age of four years predicts an increase in ADHD

symptoms across a twelve months period between the age of four and five years. Further hypotheses pertained to the prediction of the development of the inattentive symptoms as well as symptoms of hyperactivity-impulsivity by low HCC. Stability of HCC across the twelve months period was analysed.

**Methods:** The sample consisted of n=125 four-year-old children and their families (including n=64 children with elevated ADHD symptoms). Children were seen twice, i.e. at the age of four years and twelve months later, at the age of five years. ADHD symptoms were assessed by a structured clinical interview with the mother and by parent and teacher-report questionnaires. For determination of long-term cortisol exposure, three centimetre of hair (indicating the concentration across a three months period) were used. Comorbid oppositional symptoms were assessed by questionnaires. The research for this thesis was funded by a grant from the German Research Foundation (DFG, Be2573/3-1,2) to Prof. Dr. Katja Becker and Prof. Dr. Ursula Pauli-Pott.

**Results:** The HCC was stable between four and five years. After controlling for maternal education level, gender of the child, ADHD symptoms at the age of four, comorbid oppositional symptoms and hair washing frequency, low HCC predicted an increase in ADHD symptoms across twelve months between the age of four and five years. HCC did not predict the development of inattentive symptoms between the age of four and five years but significantly predicted an increase in the hyperactive-impulsive symptoms.

**Conclusions:** Low HCC might indicate a neurobiological deviation before the phenotypic complex behavioral ADHD symptoms increasingly emerge. A low HCC might be regarded as a biomarker and an early predictor of ADHD-symptom development.

## Literaturverzeichnis

- Ahuja, A., Martin, J., Langley, K. & Thapar, A. (2013). Intellectual disability in children with attention deficit hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics*, 163 (3), 890-5.
- Alink, L. R. A., van Ijzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Mesman, J., Juffer, F. & Koot, H. M. (2008). Cortisol and externalizing behavior in children and adolescents: mixed meta-analytic evidence for the inverse relation of basal cortisol and cortisol reactivity with externalizing behavior. *Developmental psychobiology*, 50 (5), 427–450.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text revision ; DSM-IV-TR* (4. ed.). Washington DC: American Psychiatric Ass.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5* (5. ed.). Washington DC u.a.: American Psychiatric Publishing.
- Arnsten, A. F. T. & Pliszka, S. R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 99 (2), 211–216.
- Banaschewski, T. & Döpfner, M. (2014). DSM-5 - Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 42 (4), 271-277.
- Bernard, K., Zwerling, J. & Dozier, M. (2015). Effects of early adversity on young children's diurnal cortisol rhythms and externalizing behavior. *Developmental psychobiology*, 57 (8), 935–947.
- Biederman, J. & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, 366 (9481), 237–248.
- Blomqvist, M., Holmberg, K., Lindblad, F., Fernell, E., Ek, U. & Dahllöf, G. (2007). Salivary cortisol levels and dental anxiety in children with attention deficit hyperactivity disorder. *European journal of oral sciences*, 115 (1), 1–6.
- Breuer, D. & Döpfner, M. (2008). Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei

- Vorschulkindern im Eltern- und im Erziehungsurteil. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie*, 40 (1), 40–48.
- Buitelaar, J. & Medori, R. (2010). Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. *European child & adolescent psychiatry*, 19 (4), 325–340.
- Burt, S. A. (2009). Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: a meta-analysis of shared environmental influences. *Psychological bulletin*, 135 (4), 608–637.
- Buyck, I. & Wiersema, J. R. (2014). Resting electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder. Developmental course and diagnostic value. *Psychiatry research*, 216 (3), 391–397.
- Castellanos, F. X. & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder. The search for endophenotypes. *Nature reviews. Neuroscience*, 3 (8), 617–628.
- Coghill, D. & Sonuga-Barke, E. J. S. (2012). Annual research review: categories versus dimensions in the classification and conceptualisation of child and adolescent mental disorders - implications of recent empirical study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 53 (5), 469–489.
- Corominas, M., Ramos-Quiroga, J. A., Ferrer, M., Sáez-Francàs, N., Palomar, G., Bosch, R. et al. (2012). Cortisol responses in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a possible marker of inhibition deficits. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 4 (2), 63–75.
- Cortese, S. (2012). The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 16 (5), 422–433.
- Daley, D. (2010). *Preschool-Parent Account of Child Symptoms (Pre-Pacs)*.
- D'Anna-Hernandez, K. L., Ross, R. G., Natvig, C. L. & Laudenslager, M. L. (2011). Hair cortisol levels as a retrospective marker of hypothalamic-pituitary axis activity throughout pregnancy: comparison to salivary cortisol. *Physiology & behavior*, 104 (2), 348–353.

- Dettenborn, L., Tietze, A., Kirschbaum, C. & Stalder, T. (2012). The assessment of cortisol in human hair: associations with sociodemographic variables and potential confounders. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 15 (6), 578–588.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M. H. (2011). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) : klinisch-diagnostische Leitlinien* (8., überarb. Aufl. unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM). Bern: Huber.
- Döpfner, M., Schmeck, K., Berner, W., Lehmkuhl, G. & Poustka, F. (1994). Reliability and factorial validity of the Child Behavior Checklist - an analysis of a clinical and field sample. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 22 (3), 189–205.
- Döpfner, M., Breuer, D., Wille, N., Erhart, M. & Ravens-Sieberer, U. (2008). How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample-results of the BELLA study. *European child & adolescent psychiatry*, 17 Suppl 1, 59–70.
- Döpfner, M., Görtz-Dorten, A. & Lehmkuhl, G. (2008). *DISYPS-II Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche - II*. Bern: Huber.
- DuPaul, G. J., McGoey, K. E., Eckert, T. L. & VanBrakle, J. (2001). Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40 (5), 508–515.
- Fairchild, G. (2012). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in attention-deficit hyperactivity disorder. *Current topics in behavioral neurosciences*, 9, 93–111.
- Falkai, P. & Wittchen, H.-U. (Hrsg.). (2015). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5*. Göttingen: Hogrefe.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A. et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 57 (11), 1313–1323.
- Ferguson, H. B., Pappas, B. A., Trites, R. L., Peters, D. A. & Taub, H. (1981). Plasma free and total tryptophan, blood serotonin, and the hyperactivity

- syndrome: no evidence for the serotonin deficiency hypothesis. *Biological psychiatry*, 16 (3), 231–238.
- Ford, T., Goodman, R. & Meltzer, H. (2003). The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42 (10), 1203–1211.
- Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., Glutting, J. J. & Watkins, M. W. (2007). ADHD and achievement: meta-analysis of the child, adolescent, and adult literatures and a concomitant study with college students. *Journal of learning disabilities*, 40 (1), 49–65.
- Freitag, C. M., Hänig, S., Palmason, H., Meyer, J., Wüst, S. & Seitz, C. (2009). Cortisol awakening response in healthy children and children with ADHD: impact of comorbid disorders and psychosocial risk factors. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (7), 1019–1028.
- Gizer, I. R., Ficks, C. & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human genetics*, 126 (1), 51–90.
- Görtz-Dorten, A., Ise, E., Hautmann, C., Walter, D. & Döpfner, M. (2014). Psychometric properties of a German parent rating scale for oppositional defiant and conduct disorder (FBB-SSV) in clinical and community samples. *Child psychiatry and human development*, 45 (4), 388–397.
- Gow, R., Thomson, S., Rieder, M., van Uum, S. & Koren, G. (2010). An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. *Forensic science international*, 196 (1-3), 32–37.
- Grass, J., Kirschbaum, C., Miller, R., Gao, W., Steudte-Schmiedgen, S. & Stalder, T. (2015). Sweat-inducing physiological challenges do not result in acute changes in hair cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 108–116.
- Harkey, M. R. (1993). Anatomy and physiology of hair. *Forensic science international*, 63 (1-3), 9–18.
- Harold, G. T., Leve, L. D., Barrett, D., Elam, K., Neiderhiser, J. M., Natsuaki, M. N. et al. (2013). Biological and rearing mother influences on child ADHD symptoms: revisiting the developmental interface between nature and nurture. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 54 (10), 1038–1046.

- Hastings, P. D., Fortier, I., Utendale, W. T., Simard, L. R. & Robaey, P. (2009). Adrenocortical functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder: examining subtypes of ADHD and associated comorbid conditions. *Journal of abnormal child psychology*, 37 (4), 565–578.
- Heinze, K., Lin, A., Reniers, R. L. E. P. & Wood, S. J. (2016). Longer-term increased cortisol levels in young people with mental health problems. *Psychiatry research*, 236, 98–104.
- Herane Vives, A., Angel, V. de, Papadopoulos, A., Strawbridge, R., Wise, T., Young, A. H. et al. (2015). The relationship between cortisol, stress and psychiatric illness: New insights using hair analysis. *Journal of psychiatric research*, 70, 38–49.
- Hill-Soderlund, A. L., Holochwost, S. J., Willoughby, M. T., Granger, D. A., Gariépy, J.-L., Mills-Koonce, W. R. et al. (2015). The developmental course of salivary alpha-amylase and cortisol from 12 to 36 months: Relations with early poverty and later behavior problems. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 311–323.
- Imeraj, L., Antrop, I., Roeyers, H., Swanson, J., Deschepper, E., Bal, S. et al. (2012). Time-of-day effects in arousal: disrupted diurnal cortisol profiles in children with ADHD. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 53 (7), 782–789.
- Isaksson, J., Högberg, U., Valladares, E. & Lindblad, F. (2016). Associations between psychiatric symptoms and cortisol levels in Nicaraguan young school-age children. *Psychiatry research*, 240, 376–380.
- Isaksson, J., Nilsson, K. W. & Lindblad, F. (2013). Early psychosocial adversity and cortisol levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 22 (7), 425–432.
- Isaksson, J., Nilsson, K. W., Nyberg, F., Hogmark, A. & Lindblad, F. (2012). Cortisol levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of psychiatric research*, 46 (11), 1398–1405.
- Ito, N., Ito, T., Kromminga, A., Bettermann, A., Takigawa, M., Kees, F. et al. (2005). Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesize cortisol. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 19 (10), 1332–1334.



- Jensen, C. M. & Steinhausen, H.-C. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 7 (1), 27–38.
- Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D. & Marlow, N. (2010). Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (5), 453–63.
- Kariyawasam, S. H., Zaw, F. & Handley, S. L. (2002). Reduced salivary cortisol in children with comorbid Attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Neuro endocrinology letters*, 23 (1), 45–48.
- Koolman, J. & Röhm, K.-H. (2009). *Taschenatlas Biochemie des Menschen* (4., vollst. überarb. u. erw. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Kordon, A. & Kahl, K. G. (2004). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 54 (3-4), 124–136.
- Kruesi, M. J. P., Schmidt, M. E., Donnelly, M., Hibbs, E. D. & Hamburger, S. D. (1989). Urinary free cortisol output and disruptive behavior in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28 (3), 441–443.
- Kuntsi, J., Wood, A. C., Rijdsdijk, F., Johnson, K. A., Andreou, P., Albrecht, B. et al. (2010). Separation of cognitive impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder into 2 familial factors. *Archives of general psychiatry*, 67 (11), 1159–1167.
- Langley, K., Rice, F., van den Bree, M. B. & Thapar, A. (2005). Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva pediatrica*, 57 (6), 359–371.
- Langley, K., Fowler, T., Ford, T., Thapar, A. K., van den Bree, M., Harold, G. et al. (2010). Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 196 (3), 235–240.

- Lee, D. Y., Kim, E. & Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports*, 48 (4), 209–216.
- Lichtenstein, P., Carlström, E., Råstam, M., Gillberg, C. & Anckarsäter, H. (2010). The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *The American journal of psychiatry*, 167 (11), 1357–1363.
- Luby, J. L., Heffelfinger, A., Mrakotsky, C., Brown, K., Hessler, M. & Spitznagel, E. (2003). Alterations in stress cortisol reactivity in depressed preschoolers relative to psychiatric and no-disorder comparison groups. *Archives of general psychiatry*, 60 (12), 1248–1255.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R. & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 10 (6), 434–445.
- Ma, L., Chen, Y.-H., Chen, H., Liu, Y.-Y. & Wang, Y.-X. (2011). The function of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in children with ADHD. *Brain research*, 1368, 159–162.
- Maldonado, E. F., Trianes, M. V., Cortés, A., Moreno, E. & Escobar, M. (2009). Salivary cortisol response to a psychosocial stressor on children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: differences between diagnostic subtypes. *The Spanish journal of psychology*, 12 (2), 707–714.
- Marsman, R., Swinkels, S. H. N., Rosmalen, J. G. M., Oldehinkel, A. J., Ormel, J. & Buitelaar, J. K. (2008). HPA-axis activity and externalizing behavior problems in early adolescents from the general population: the role of comorbidity and gender The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (6), 789–798.
- Meyer, J. S. & Novak, M. A. (2012). Minireview: Hair cortisol: a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinology*, 153 (9), 4120–4127.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2008). *Clinical guideline 72: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults*. Zugriff am 12.01.2017. Verfügbar unter <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72>

- Northover, C., Thapar, A., Langley, K., Fairchild, G. & van Goozen, S. H. M. (2016). Cortisol levels at baseline and under stress in adolescent males with attention-deficit hyperactivity disorder, with or without comorbid conduct disorder. *Psychiatry research*, 242, 130–136.
- Palma, S. M. M., Fernandes, D. R. M., Muszkat, M. & Calil, H. M. (2012). The response to stress in Brazilian children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry research*, 198 (3), 477–481.
- Palma, S. M. M., Natale, A. C. M. P. & Calil, H. M. (2015). A four-year follow-up controlled study of stress response and symptom persistence in Brazilian children and adolescents with attention deficit disorder and hyperactivity (ADHD). *Psychiatry research*, 230 (2), 227–232.
- Pauli-Pott, U. & Becker, K. (2011). Neuropsychological basic deficits in preschoolers at risk for ADHD. A meta-analysis. *Clinical psychology review*, 31 (4), 626–637.
- Pauli-Pott, U., Schloß, S., Ruhl, I., Skoluda, N., Nater, U. M. & Becker, K. (2017). Hair cortisol concentration in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity symptoms—Roles of gender and family adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 86, 25–33.
- Pérez-Edgar, K., Schmidt, L. A., Henderson, H. A., Schulkin, J. & Fox, N. A. (2008). Salivary cortisol levels and infant temperament shape developmental trajectories in boys at risk for behavioral maladjustment. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (7), 916–925.
- Pesonen, A.-K., Kajantie, E., Jones, A., Pyhälä, R., Lahti, J., Heinonen, K. et al. (2011). Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children are associated with cortisol responses to psychosocial stress but not with daily cortisol levels. *Journal of psychiatric research*, 45 (11), 1471–1476.
- Petermann, F. (Hrsg.). (2009). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III, deutsche Version (WPPSI-III)*. Frankfurt am Main: Pearson Assessment.
- Polanczyk, G. & Rohde, L. A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Current opinion in psychiatry*, 20 (4), 386–392.
- Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A. & Rohde, L. A. (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of

- mental disorders in children and adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 56 (3), 345–365.
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C. & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology*, 43 (2), 434–442.
- Poustka, L., Maras, A., Hohm, E., Fellingner, J., Holtmann, M., Banaschewski, T. et al. (2010). Negative association between plasma cortisol levels and aggression in a high-risk community sample of adolescents. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 117 (5), 621–627.
- Pragst, F. & Balikova, M. A. (2006). State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 370 (1-2), 17–49.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G. & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28 (7), 916–931.
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R. & Deutzmann, R. (2008). *Biochemie. 660 Abbildungen, 50 Tabellen* (2., aktualisierte Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R. & Deutzmann, R. (2012). *Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Rippe, R. C. A., Noppe, G., Windhorst, D. A., Tiemeier, H., van Rossum, E. F. C., Jaddoe, V. W. V. et al. (2016). Splitting hair for cortisol? Associations of socio-economic status, ethnicity, hair color, gender and other child characteristics with hair cortisol and cortisone. *Psychoneuroendocrinology*, 66, 56–64.
- Robert Koch-Institut & Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.). (2008). *Erkennen - Bewerten - Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*. Berlin: RKI.
- Russell, E., Koren, G., Rieder, M. & van Uum, S. (2012). Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology*, 37 (5), 589–601.
- Salis, K. L., Bernard, K., Black, S. R., Dougherty, L. R. & Klein, D. (2016). Examining the concurrent and longitudinal relationship between diurnal

- cortisol rhythms and conduct problems during childhood. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 147–154.
- Saridjan, N. S., Velders, F. P., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., Verhulst, F. C. & Tiemeier, H. (2014). The longitudinal association of the diurnal cortisol rhythm with internalizing and externalizing problems in pre-schoolers. The Generation R Study. *Psychoneuroendocrinology*, 50, 118–129.
- Sauvé, B., Koren, G., Walsh, G., Tokmakejian, S. & van Uum, S. H. M. (2007). Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale*, 30 (5), E183-E191.
- Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S. V. & Gennarelli, M. (2012). Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51 (10), 1003-1019.
- Schloß, S., Ruhl, I., Müller, V., Becker, K., Skoluda, N., Nater, U. M. et al. (2018). Low hair cortisol concentration and emerging attention-deficit/hyperactivity symptoms in preschool age. *Developmental psychobiology*, 60, 722–729.
- Sharma, A. & Couture, J. (2014). A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Annals of pharmacotherapy*, 48 (2), 209–225.
- Sharpley, C. F., McFarlane, J. R. & Slominski, A. (2012). Stress-linked cortisol concentrations in hair: what we know and what we need to know. *Reviews in the neurosciences*, 23 (1), 111–121.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D. et al. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104 (49), 19649–19654.
- Short, S. J., Stalder, T., Marceau, K., Entringer, S., Moog, N. K., Shirtcliff, E. A. et al. (2016). Correspondence between hair cortisol concentrations and 30-day integrated daily salivary and weekly urinary cortisol measures. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 12–18.

- Smider, N. A., Essex, M. J., Kalin, N. H., Buss, K. A., Klein, M. H., Davidson, R. J. et al. (2002). Salivary cortisol as a predictor of socioemotional adjustment during kindergarten: a prospective study. *Child development*, 73 (1), 75–92.
- Snoek, H., van Goozen, S. H. M., Matthys, W., Buitelaar, J. K. & van Engeland, H. (2004). Stress responsivity in children with externalizing behavior disorders. *Development and psychopathology*, 16 (2), 389–406.
- Sonuga-Barke, E. J. S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M. et al. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American journal of psychiatry*, 170 (3), 275–289.
- Sonuga-Barke, E. J. S., Dalen, L. & Remington, B. (2003). Do executive deficits and delay aversion make independent contributions to preschool attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42 (11), 1335–1342.
- Spinrad, T. L., Eisenberg, N., Granger, D. A., Eggum, N. D., Sallquist, J., Haugen, R. G. et al. (2009). Individual differences in preschoolers' salivary cortisol and alpha-amylase reactivity: relations to temperament and maladjustment. *Hormones and behavior*, 56 (1), 133–139.
- Stadler, C., Kroeger, A., Weyers, P., Grasmann, D., Horschinek, M., Freitag, C. et al. (2011). Cortisol reactivity in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and disruptive behavior problems: the impact of callous unemotional traits. *Psychiatry research*, 187 (1-2), 204–209.
- Stalder, T. & Kirschbaum, C. (2012). Analysis of cortisol in hair - state of the art and future directions. *Brain, behavior, and immunity*, 26 (7), 1019–1029.
- Stalder, T., Steudte, S., Alexander, N., Miller, R., Gao, W., Dettenborn, L. et al. (2012). Cortisol in hair, body mass index and stress-related measures. *Biological psychology*, 90 (3), 218–223.
- Stalder, T., Steudte, S., Miller, R., Skoluda, N., Dettenborn, L. & Kirschbaum, C. (2012). Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 37 (5), 602–610.
- Stalder, T., Steudte-Schmiedgen, S., Alexander, N., Klucken, T., Vater, A., Wichmann, S. et al. (2017). Stress-related and basic determinants of hair

- cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 261–274.
- Staufenbiel, S. M., Penninx, B. W. J. H., Spijker, A. T., Elzinga, B. M. & van Rossum, E. F. C. (2013). Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 38 (8), 1220–1235.
- Swanson, J., Greenhill, L., Wigal, T., Kollins, S., Stehli, A., Davies, M. et al. (2006). Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45 (11), 1304–1313.
- Tarver, J., Daley, D. & Sayal, K. (2014). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child: care, health and development*, 40 (6), 762–774.
- Taylor, E., Schachar, R., Thorley, G. & Wieselberg, M. (1986). Conduct disorder and hyperactivity. I. Separation of hyperactivity and antisocial conduct in British child psychiatric patients. *The British Journal of Psychiatry*, 149 (6), 760–767.
- Thapar, A. & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 387 (10024), 1240–1250.
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O. & Langley, K. (2013). Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 54 (1), 3–16.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E. & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135 (4), e994-e1001.
- Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (5. Aufl.). München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Van Holland, B. J., Frings-Dresen, M. H. W. & Sluiter, J. K. (2012). Measuring short-term and long-term physiological stress effects by cortisol reactivity in saliva and hair. *International archives of occupational and environmental health*, 85 (8), 849–852.
- Van Ockenburg, S. L., Schenk, H. M., van der Veen, A., van Rossum, E. F. C., Kema, I. P. & Rosmalen, J. G. M. (2016). The relationship between 63 days

- of 24-h urinary free cortisol and hair cortisol levels in 10 healthy individuals. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 142–147.
- Van West, D., Claes, S. & Deboutte, D. (2009). Differences in hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning among children with ADHD predominantly inattentive and combined types. *European child & adolescent psychiatry*, 18 (9), 543–553.
- Webb, E., Thomson, S., Nelson, A., White, C., Koren, G., Rieder, M. et al. (2010). Assessing individual systemic stress through cortisol analysis of archaeological hair. *Journal of Archaeological Science*, 37 (4), 807–812.
- Wennig, R. (2000). Potential problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic science international*, 107 (1-3), 5–12.
- Wosu, A. C., Gelaye, B., Valdimarsdóttir, U., Kirschbaum, C., Stalder, T., Shields, A. E. et al. (2015). Hair cortisol in relation to sociodemographic and lifestyle characteristics in a multiethnic US sample. *Annals of epidemiology*, 25 (2), 90-5.
- Xie, Q., Gao, W., Li, J., Qiao, T., Jin, J., Deng, H. et al. (2011). Correlation of cortisol in 1-cm hair segment with salivary cortisol in human: hair cortisol as an endogenous biomarker. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 49 (12), 2013–2019.



## Anhang

### Publikationen im Rahmen der Dissertation

#### Artikel:

Schloß, S., **Ruhl, I.**, Müller, V., Becker, K., Skoluda, N., Nater, U. M. & Pauli-Pott, U. (2018). Low hair cortisol concentration and emerging attention-deficit/hyperactivity symptoms in preschool age. *Developmental psychobiology*, 60, 722-729.

JIF (2018): 2,494

Pauli-Pott, U., Schloß, S., **Ruhl, I.**, Skoluda, N., Nater, U. M. & Becker, K. (2017). Hair cortisol concentration in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity symptoms – roles of gender and family adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 86, 25-33.

JIF (2017): 4,731

#### Poster:

Schloß, S., **Ruhl, I.**, Müller, V., Skoluda, N., Nater, U. M., Pauli-Pott, U. und Becker, K. (2018). Low Hair Cortisol Concentration and emerging ADHD symptoms in preschool age. Posterpräsentation bei der 5th Eunethydis International Conference on ADHD, Edinburgh.

Schloß, S., **Ruhl, I.**, Skoluda, N., Nater, U. M., Becker, K. & Pauli-Pott, U. (2018). Hair Cortisol Concentration in preschool ADHD – Roles of gender and family adversity. Posterpräsentation bei der Forschungstagung der DGKJP, Tübingen.

Pauli-Pott, U., Schloß, S., **Ruhl, I.**, Skoluda, N., Nater, U. M. & Becker, K. (2017). Hair Cortisol Concentration in preschool ADHD – Roles of gender and family adversity. Posterpräsentation bei der EUNETHYDIS-Conference Cologne.

### **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Albert, Baarlink, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bonaterra, Brehm, Bücking, Cassebaum, Cetin, Czubayko, Damanakis, Dannlowski, Daut, Decher, del Rey, Dengler, Dettmeyer, Dietz, Doll, Donner-Banzhoff, Eberhart, Eikmann, El-Zayat, Eming, Ermisch, Eschbach, Eubel, Fendrich, Feuser, Frohme, Fuchs-Winkelmann, Geks, Gerstner, Glatzl, Görg, Grundmann, Haberhausen, Halaszovich, Häußermann, Hertl, Hildebrandt, Hofmann, Hoyer, Hönemann, Hundt, Jaques, Josephs, Kann, Kanngießer, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klose, Kluge, Kolb-Niemann, Köhler, König, Kösters, Kruse, Krüger, Kühnert, Lill, Lohoff, Löw, Luster, Mahnken, Maier, Malcherczyk, Mandic, Meissner, Milani, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Mühlenbein, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Patrascan, Peterlein, Pfefferle, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Quaschner, Quint, Reese, Renke, Renz, Richter, Roelcke, Rost, Ruchholtz, Rüsche, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmid, Schneider, Schratt, Schu, Schulze, Schunk, Schüttler, Schütz, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steiniger, Stief, Strik, Thieme, Thum, Timmesfeld, Uphoff, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Weiß, Werner, Westermann, Wilhelm, Wißniowski, Wittig, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zavorotnyy.

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Fulda:

Isselstein, Repp, Sasaki, Weber.

### **Danksagung**

Zunächst gilt mein Dank Prof. Dr. Ursula Pauli-Pott und Prof. Dr. med. Katja Becker für die freundliche Überlassung des Themas. Ganz besonders danken möchte ich Prof. Dr. Ursula Pauli-Pott für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie für die kontinuierliche Bereitschaft zur Beratung und Diskussion. Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Nadine Skoluda, Prof. Dr. Urs M. Nater und allen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Biopsychologie in Marburg bedanken, die an der Auswertung der Haarproben im Rahmen der Studie beteiligt waren. Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Susan Schloß, die mir stets beratend zur Seite stand und mit der ich viel Spaß bei der Datenerhebung hatte. Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie bedanken, die an der Studie beteiligt waren und ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch den Familien, die sich für die Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben, sei herzlich gedankt. Abschließend gilt mein Dank meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre, sowie meinen Freunden und ganz besonders meiner Schwester für die vielen lieben Worte und die Unterstützung während der Erstellung meiner Dissertation.